ЛЕКАРСТВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

ЛЕКАРСТВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

(ПОРАЖЕНИЯ, ВЫЗВАННЫЕ ПРИМЕНЕНИЕМ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ В ЛЕЧЕБНЫХ ДОЗАХ)

Второе дополненное и переработанное издание на русском языке

ПОД РЕДАКЦИЕЙ

Проф. Г. МАЖДРАКОВА
Проф. П. ПОПХРИСТОВА

1976 г. СОФИЯ
МЕДИЦИНА И ФИЗКУЛЬТУРА

ЛЕКАРСТВЕНА БОЛЕСТ

(Увреждания във връзка с приложение на фармакотерапевтични средства в лечебни дози)

Под ред. на проф. *Г. Маждраков* и проф. *П. Попхристов*

Медицина и физкултура — София ● 1970

616.17

Авторский коллектив:

проф. АНАСТАС АНАСТАСОВ

проф. ДИМИТР АНДРЕЕВ, *к. м. н.*

доц. ВЕЛИЗАР БАЖДЕКОВ, *к. м. н.*

проф. СВЕТОСЛАВ БОЙКИКЕВ

проф. ХРИСТО БРАИЛСКИ, *к. м. н.*

проф. ПЕТР ГОРБАНОВ

проф. НИКОЛА КОНСТАНТИНОВ

проф. БЛАГА КОНСТАНТИНОВА, *к. м. н.*

проф. ГЕОРГИ МАЖДРАКОВ

доц. ЭМИЛЬ ПАТЕВ, *к. м. н.*

чл.-корр. проф. ВЕСЕЛИН ПЕТКОВ, *д-р м. н.*

МАРКО ПЕТРОВ, *к. м. н.*

проф. АЛЕКСАНДР ПОПОВ

проф. д-р ПЕТР ПОПХРИСТОВ, *д-р м. н.*

проф. СВЕТОЗАР РАЗБОЙНИКОВ

ПЕТР СТОЯНОВ

КИРИЛЛ ЧУКАНОВ, *к. м. н.*

ст. н. сотр. ВАСИЛ ЯНЧЕВ, *к. м. н.*

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие ко II русскому изданию — Г. Маждраков 7

Предисловие к первому изданию на русском языке — П. Попхристов и Г. Маждраков 9

Основные механизмы нежелательных эффектов лекарств — В. Петков . . . 14

Введение 14
Общие принципы действия лекарств 15
Рецепторная теория действия лекарств 15
Кинетика лекарств в организме 19
Лекарство в качестве патогенного агента 29
«Dosis sola facit venenum» 29
Значение способа введения лекарства как возможная причина нежелательных эффектов 31
Лекарства и энзимы 33
Конкурентные взаимодействия лекарств при связывании их с протеинами плазмы 40
Другие нежелательные последствия взаимодействия лекарств 42
Лекарственная зависимость 43
Воздействие лекарств как патогенного фактора на внеклеточные компоненты тканей 46
Нежелательные последствия антимикробного и иммуносупрессивного действия лекарств 47
Свойственные лекарствам воздействия на метаболизм и кинетику биологически активных эндогенных продуктов 48
Роль экзогенных факторов — причина нежелательных эффектов лекарств 50
Режим питания и отравления лекарствами 50
Окружающая среда как активный фактор, содействующий возникновению нежелательных эффектов лекарств 52
Лекарства и общество 55
Роль эндогенных факторов в формировании нежелательных эффектов лекарств 58
Полово детерминированные опасности лекарственной терапии 58
Опасности лекарственной терапии, обусловленные возрастом 58
Роль генетически обусловленных индивидуальных особенностей как причины нежелательных фармакологических эффектов 63
Лекарственная аллергия 63
Значение некоторых особенностей физиологического состояния организма для возникновения отклонений от типичных эффектов лекарств 66
Влияние сопутствующих основное заболевание патологических процессов и состояний на лекарственную терапию 68
Возможности предотвращения и контроль нежелательных действий лекарств 70
Заключение 73

Литература 74
Поражения кожи лекарствами — П. Попхристов и Б. Баждеков 76
Особенности патогенеза лекарственных поражений кожи 77
Клинические симптомы, синдромы и кожные болезни, связанные с лекарственной терапией. 84
Моносимптоматические и комбинированные лекарственные поражения кожи 84
Вызванные лекарственной терапией особые дерматические синдромы . . . 94
Лекарственные поражения кожи, напоминающие клиническую картину типичных кожных болезней 102
Лекарственные поражения придатков кожи 108
Поражения слизистой и полуслизистой полости рта при местном и парентеральном применении медикаментов 110
Поражения кожи местным применением медикаментов 121
Поражения кожи в результате внутрикожного и внутримышечного введения лекарств 130
Наиболее частые возбудители лекарственных поражений кожи и особенности вызванных ими изменений 138
Побочные явления при применении комбинированных синтетических оральных эстрогено-гестагенных противозачаточных средств 146
Болезненные изменения кожи при применении косметических средств 150
Диагностика лекарственных экзантем 154
Лечение лекарственных экзантем 158
Профилактика лекарственных экзантем 159
Литература 159

Лекарственные поражения пищеварительной системы — Г. Маждраков 165
Литература 166
Лекарственные поражения пищевода — Г. Маждраков 166
Лекарственные поражения желудка — Хр. Браилски 167
Лекарственные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки 167
Литература 190
Лекарственные поражения кишечника — В. Янчев 192
Лекарственные поражения тонкого кишечника 192
Лекарственные поражения тонкого и толстого кишечника 198
Лекарства, изменяющие тонус и моторику кишечника 211
Лекарственные поражения прямой кишки и заднепроходного отверстия 212
Вторичные поражения кишечника при лекарственных поражениях других органов 215
Литература 216
Поражения тонкого кишечника при лечении салуретиками и калиевыми солями — Г. Маждраков 217
Поражения тонкого кишечника при лечении антикоагулирующими средствами — Г. Маждраков 219
Литература 221
Лекарственные поражения поджелудочной железы — Г. Маждраков . . 221
Лекарственные нарушения внешней секреции поджелудочной железы . . 222
Лекарственные панкреатиты 223
Лекарственные поражения сфинктера Одди 225

Литература 226
Лекарственные поражения печени — Хр. Браилски 227
Лекарственная желтуха с интрагепатальным холестазом 228
Лекарственные поражения паренхимы печени 233
Лекарственный стеатоз печени 237
Лекарственные гранулематозные гепатиты 238
Литература 261

Лекарственные поражения дыхательной системы — П. Горбанов 263
Обусловленные лекарствами изменения дыхания 263
Другие лекарственные изменения и симптомы со стороны дыхательной системы 274
Лекарственная бронхиальная астма 278
Лекарственные воспалительные заболевания дыхательной системы 283
Обусловленные лекарствами неоплазмы дыхательной системы 308
Литература 311

Лекарственные поражения крови и кроветворных органов — Ан. Анастасов и М. Петров 315
Лекарственные поражения эритропоэза — М. Петров 319
Лекарственная метгемоглобинемия 319
Лекарственная сульфгемоглобинемия 320
Лекарственная порфинурия 320
Лекарственная гемолитическая анемия новорожденных 321
Лекарственная гемолитическая анемия с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах 321
Лекарственные гемолитические анемии при гемоглобинопатиях 325
Лекарственная имунно-аллергическая гемолитическая анемия 326
Лекарственная мегалобластическая анемия вследствие дефицита фолиевой кислоты 327
Лекарственная мегалобластическая анемия вследствие дефицита витамина B_{12} 328
Лекарственная сидеробластическая анемия 328
Лекарственная железодефицитная анемия вследствие латентных желудочных кровоизлияний 329
Лекарственные гипо- и аплазии эритропоэза 329
Лекарственная полиглобулия 330
Лекарственные поражения лейкопоэза — М. Петров 330
Лекарственный иммуно-аллергический агранулоцитоз 331
Токсические лекарственные лейкопении и агранулоцитоз 334
Лекарственные лимфопения и эозинопения 337
Лекарственные лейкоцитозы 337
Лекарственные лейкоцитозы с лимфаденомегалиями 338
Лекарственные поражения тромбопоэза — А. Анастасов 339
Лекарственная иммуно-аллергическая тромбоцитопения 339
Лекарственная токсическая тромбоцитопения 343
Лекарственные тромбоцитопении 344
Лекарственные панцитопения и панмиелопатия — А. Анастасов . . . 346
Лекарственные панцитопения и панмиелопатия вследствие повышенной чувствительности 346
Лекарственные токсические панцитопения и панмиелопатия 348

Лекарственный остеомиелофиброз. . . . .
Лекарственные коагулопатии — А. Анастасов 350
Геморрагические диатезы, вызываемые гепарином 350
Геморрагические диатезы, вызываемые антикоагулянтами непрямого действия 351
Геморрагические диатезы, вызываемые фибринолитическими средствами 353
Лекарственный фибринолиз 355
Лекарственный геморрагический васкулит 356
Лекарственные тромбозы и эмболии 357
Литература 358
359

Лекарственные поражения сердечно-сосудистой системы — П. Стоянов . . . 361
Лекарственные нарушения ритма сердца 361
Лекарственные нарушения проводимости сердца 365
Лекарственный эндокардит 368
Лекарственный острый миокардит 369
Лекарственный эозинофильный миокардит 371
Лекарственный перикардит 371
Лекарственная стенокардия 372
Лекарственный инфаркт миокарда 373
Спонтанная редигитализация 375
Анафилактический шок 376
Лекарственная гипотония и ортостатический коллапс. 379
Лекарственная гипертония 381
Лекарственный атеросклероз 383
Кортизоновый артериит 385
Узелковый периартериит 385
Облитерирующий эндартериит 386
Гиперсенситивные ангииты 387
Лекарственный флебосклероз 387
Лекарственный локализованный тромбофлебит 388
Лекарственный мигрирующий тромбофлебит 389
Лекарственный феномен Рейно 389
Литература 390

Лекарственные поражения эндокринной системы — Ал. Попов 393
Лекарственный зоб и гипотиреоидизм 395
Гипотиреоидизм после лечения радиоактивным йодом 404
Гипертиреоидизм, вызываемый йодными препаратами (йод — Базедов) 405
Лекарственная гипертироксинемия 408
Лекарственный гипергликокортикоидизм 409
Лекарственный гипокортицизм и псевдогипокортицизм 416
Лекарственная демаскулинизация и феминизация 417
Лекарственная гинекомастия и галакторея 420
Лекарственная вирилизация 422
Обусловленные лекарствами отклонения в кальциемии и функции околощитовидных желез 424
Литература 427

Лекарственные нарушения обмена веществ — Д. Андреев, Эм. Патев 430
Лекарственные нарушения углеводного обмена — Д. Андреев . . . 430
Лекарственный диабетический синдром 432
Лекарственные гипогликемические синдромы 439
Лекарственные нарушения жирового обмена — Д. Андреев 445
Лекарственные средства, усиливающие липолиз жировой ткани 445
Лекарственные средства, увеличивающие липосинтез и количество жиров в организме 446
Лекарственные нарушения белкового обмена 447
Литература 448
Лекарственные нарушения водно-минерального обмена — Эм. Патев . . . 449
Лекарственные нарушения кислотно-щелочного равновесия — Эм. Патев . 452
Литература 453

Лекарственные поражения двигательной системы — Св. Разбойников 455
Лекарственные остеопатии 455
Кортизоновый остеопороз 455
Гепариновый остеопороз 458
Тетрациклиновая остеопатия 459
Лекарственные асептические костные некрозы 460
Лекарственный невро-трофический ревматизм 463
Невротрофический ревматизм, связанный с применением противотуберкулезных химиотерапевтических средств 463
Невро-трофический ревматизм при применении барбитуратов 468
Невромиопатия при лечении синтетическими противомалярийными средствами 470
Кортикостероидная миопатия 473
Лекарственная невралгическая амиотрофия верхней конечности 477
Синдром лекарственной красной волчанки 477
Литература 483

Лекарственные поражения глаз — Н. Константинов 485
Лекарственные поражения кожи век и коньюнктивы 485
Лекарственные поражения роговицы 487
Лекарственные поражения слезного аппарата 487
Лекарственный экзофтальм 488
Лекарственные поражения зрачковых реакций и аккомодаций 488
Изменения внутриглазного давления под влиянием лекарств 490
Цветные хроматоксии под влиянием лекарств 491
Лекарственные поражения сетчатки 491
Лекарственные поражения зрительного нерва 493
Лекарственные поражения хрусталика глаза 494
Лекарственные парезы и параличи наружных мышц глаза 494
Лекарственные зрительные галлюцинации 495
Литература 495

Лекарственные поражения носа, горла и ушей — Св. Бойкикев 496
Лекарственные поражения носа 496
Местные лекарственные поражения слизистой носа 496
Общие и органные токсические поражения при введении лекарств через

нос 497
Лекарственные поражения горла 501
Местные лекарственные поражения горла . 501
Общие лекарственные поражения горла . . . 502
Аллергический лекарственный ларингит . . 503
Поражение гортани при лечении гормонами . . . 504
Поражения гортани невроплегическими средствами . . . 505
Лекарственные параличи мышц гортани 506
Лекарственные поражения ушей 508
Лекарственные поражения наружного уха . . . 508
Лекарственные поражения среднего уха 508
Поражение внутреннего уха стрептомицином и антибиотиками аминогликозидной группы 510
Нарушение слуха при местном лечении антибиотиками 514
Нарушение слуха при применении некоторых диуретических средств. . . 519
Центральные вестибулярные поражения 521
Литература 521

Лекарственные поражения почек и мочевых путей — Г. Маждраков . . 523

Острые лекарственные поражения почек — Эм. Пагев 526
Острые лекарственные гломерулонефриты 526
Симметричный кортикальный некроз 527
Острые лекарственные поражения преимущественно канальцево-интерстициальной локализации 528
Острые лекарственные поражения почечных сосудов 531
Хронические лекарственные поражения почек — Г. Маждраков. . . . 532
Хронические лекарственные поражения почек с преимущественной локализацией в клубочках 532
Лекарственные поражения почек с преимущественной канальцево-интерстициальной локализацией 537
Лекарственные поражения мочевых путей 571
Лекарственные нарушения мочеиспускания 580
Кандидамикоз почек и мочевых путей 580
Литература 583
Переносимость и дозировка лекарств при почечной недостаточности — К. Чуканов 585
Литература 594

Лекарственный тератогенез — Бл. Константинова 596

Литература 616

ПРЕДИСЛОВИЕ КО ВТОРОМУ ИЗДАНИЮ НА РУССКОМ ЯЗЫКЕ

Со времени создания этой книги прошло более пяти лет. За это время интерес к лекарственной болезни повсеместно возрос. Проблема поражений, вызываемых лекарствами, была предметом обсуждения многочисленных научных заседаний, она стала темой многих специальных монографий и множества публикаций. Дискутировались и дополнялись многие основные показатели лекарственной болезни — ее сущность, частота распространения, этиология, патогенетические механизмы, клинические признаки и методы лечения. Во многих областях были отмечены значительные успехи, коренным образом изменившие ряд существовавших до того взглядов и концепций.

В последние годы в связи с успехами фармакологии и созданием большого числа новых лекарственных средств, применение и злоупотребление лекарствами постоянно нарастает. В некоторых странах наблюдается настоящая «лекарственная пандемия». Согласно Restian и др., ежегодно в мире расходуется более трех миллионов тонн лекарств. Увеличился также охват и клинический круг лекарственных поражений. Во многих случаях врачу приходится сталкиваться с затруднениями «при распознавании и отличии клинических проявлений основного заболевания от симптомов лекарственного воздействия».

* * *

Писать книгу о лекарственной болезни в наши дни очень трудно. Ввиду неиссякающего потока новых фактов и информации такая книга рискует устареть еще до ее выхода в свет. Некоторым специальным изданиям отчасти удалось избежать этого, например, серии Side Effects of Drugs, к которой каждые два-три года издаются дополнительные издания.

Короткий срок, истекший между первым и вторым изданием книги на русском языке, не позволяет внести большие и существенные дополнения в новое издание. Однако многие разделы были дополнены и переработаны в соответствии с некоторыми новейшими данными и достижениями.

Хороший прием, который книга «Лекарственная болезнь» нашла среди советской медицинской общественности, позволяет редактору и авторам

думать, что она действительно выполнила свое основное предназначение — напомнить врачу древний девиз «Primum non nocere!»

* * *

Перед окончанием работы над первым изданием «Лекарственной болезни» скоропостижно скончался один из ее инициаторов, редакторов и ведущих авторов — профессор доктор Петр Попхристов. Его отсутствие особенно болезненно почувствовалось всеми при оформлении настоящего издания, которое редактор и авторы посвящают его светлой памяти.

Профессор доктор Георги М. Маждраков

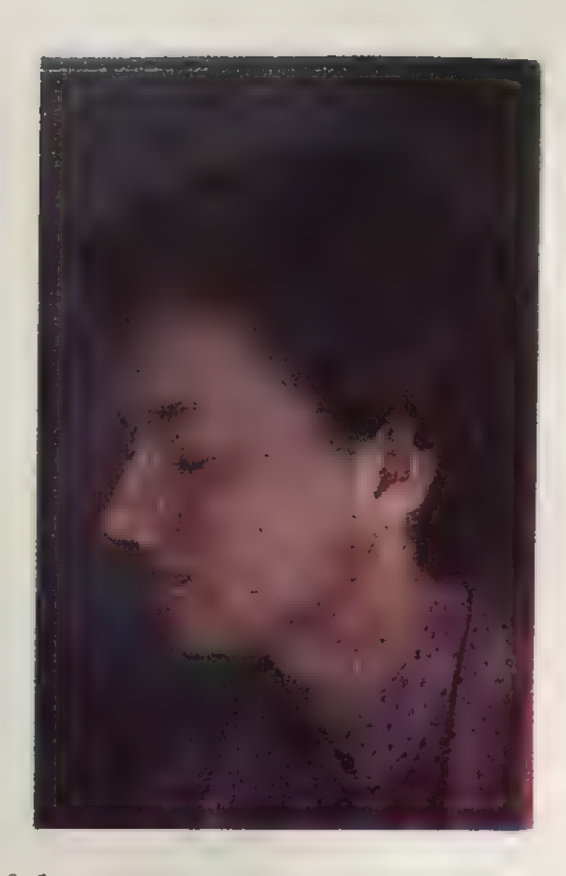


Прил. 1. *Erythema diei IX после применения сульфаниламидов.*



Прил. 2. *Syndrom Lyell — особенно тяжелая форма.*





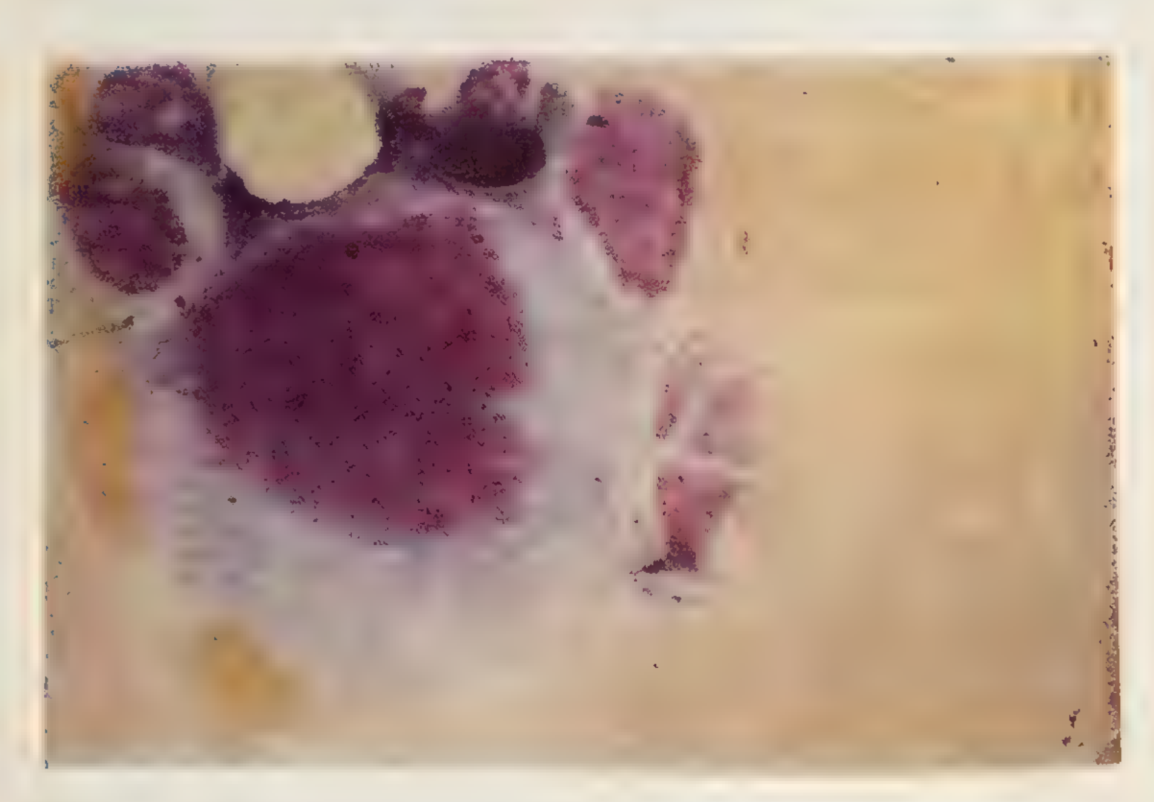
Прил. 3. *Erithema exudativum multiforme — подобные сыпи после применения сульфаниламидов.*

Прил. 4. *Dermatitis medicamentosa, вызванный стрептомицином.*



Прил. 5. *Erythema exud. multiforme* — *высыпания, подобные сульфаниламидным.*





Прил. 6. *Костный мозг при аллергической тромбопении.*

ПРЕДИСЛОВИЕ К ПЕРВОМУ ИЗДАНИЮ НА РУССКОМ ЯЗЫКЕ

Вопрос о теоретическом риске, который врач берет на себя вместе с больным при любом лечении, в том числе и лекарственными средствами, приобрел особую известность и повсеместное распространение в связи с наблюдаемыми в последние годы поражениями, вплоть до несчастных случаев, при применении талидомида, препаратов кортизона, антибиотиков, невро- и психотерапевтических лекарств, цитостатических средств. С этих пор повсеместно приобрело гражданственность мнение о «лекарственной патологии». Очень важен с практической и с моральной точек зрения вопрос о подходе при определении этой патологии, о подходе при изучении и популяризации выводов, которые следует сделать в связи с этим.

Лекарство представляет собой символ целей, преследуемых медициной, и возможностей, которыми она располагает для достижения этих целей. Уже только поэтому, несмотря на то, что говорится о лекарственной болезни, было бы неправильными ставить лекарство на одну плоскость с остальными болезнетворными агентами. Верно, что именно сейчас мы говорим о лекарственных болезнях, но еще более верно и то, что именно сейчас у нас имеются наиболее мощные специфические лекарства, излечивающие и возвращающие к жизни миллионы людей, которые в прошлом были бы осуждены на гибель. Также верно, что именно современные лекарства являются не плодом эмпирических решений, а результатом огромной исследовательской работы в области биологии, химии, микробиологии, фармакологии и других наук. Исследование фармакологических свойств и особенностей каждого предлагаемого для лечебных целей лекарства в настоящее время гораздо более строгое и совершенное. Исследовательская работа в этой области проводится гораздо более тщательно и глубже и с гораздо более высоким чувством ответственности, и вообще неожиданностей при практическом применении современных лекарств гораздо меньше и гораздо более возможностей предвидеть и избегать их.

В огромном большинстве случаев поражения, наступающие в связи с лечением лекарствами, являются результатом не столько и не в такой степени свойств самих лекарств, сколько взаимодействий, наступающих между лекарством и организмом ввиду особенной реактивности некоторых организмов и особенностей предварительного состояния организма, которые нередко обусловливаются предшествующим контактом с этим же или подобным ему лекарствами. Все эти взаимодействия между лекарством и организмом можно воспроизводить в эксперименте, подвергать наблюдению и изучению, предвидеть и избегать.

Правильно подчеркивает Di Matei, что одним из самых крупных результатов фармакологии второй половины нашего века является тот факт, что сейчас можно внимательно изучить разные условия, которые могут изменить эффект какого-либо лекарства. В фармакологии сейчас уже хорошо известно, что каждое лекарство имеет не только одно-единственное действие, но может вызвать комплекс других эффектов, даже противоречащих ожидаемым результатам, если изменить дозы, пути введения лекарства, физиологическое и патологическое состояние организма в зависимости от его возраста, пола, функционального состояния в момент приема лекарства, режима питания, расовых особенностей, сезонных и климато-топографических влияний, предварительного контакта с этим лекарством или отсутствия такого контакта и т. д. Так, с одной стороны, доказано, что лекарства могут вызывать побочные, нередко вредные влияния, а, с другой стороны, эти влияния можно выяснять и избегать их.

Большинство современных лечебных средств представляют собой вещества с исключительной биологической активностью. Они могут оказать влияние в том или ином направлении и в той или иной степени на наиболее сложные механизмы регуляции жизненных процессов — синтез и распад энзимных систем, проницаемость клеточных оболочек, на обменные процессы внутри органелл, на генетическое кодирование и др. Нередко лечебные эффекты современных лекарств обусловливаются ингибированием важных жизненных процессов, что может выйти за пределы полезного и оказать вредное действие. Сами по себе высокая активность и специфичность современных лекарств кроют опасность при их неправильном, а даже и при правильном применении для возникновения побочных вредящих эффектов.

Необходимо еще здесь остановиться на некоторых ошибках, допускаемых при применении современных лекарств.

С одной стороны, в результате применения фармакологических средств мы являемся свидетелями глубоких изменений в структуре заболеваемости. Некоторые, очень частые в прошлом заболевания наблюдаются все реже, вплоть до их исчезновения; коренным образом изменилась клиническая картина и эволюция ряда инфекционных и неинфекционных заболеваний (туберкулез, сифилис, проказа, пемфигус, кокковые инфекции и др.). Вместе с тем на наших глазах учащаются заболевания, которые в прошлом были большой редкостью (кандидамикозы и другие глубокие микозы, коллагенозы, вирусные инфекции и др.), а, кроме того, появились новые, в близком прошлом еще неизвестные или мало известные патологические состояния.

Частота поражений в результате применения фармакотерапевтических средств, помимо свойств самих лечебных средств и ответа, который дает организм при их применении, однако, несомненно, в значительной степени зависит и от многих других факторов. Широкая популяризация медицинских знаний и свойств новых лечебных средств, действительно «чудодейственное» влияние некоторых из них, массовое производство подобных препаратов и сопровождающая их реклама, все это привело к чрезвычайно бескритическому использованию современных лекарств как врачами, так и самими больными. Чрезмерное доверие к антибиотикам, кортикостероидным гормонам, психофармацевтическим

средствам и антигистаминам, что наблюдается в клинической и лечебной практике теперь, создает весьма упрощенную схему современного лечения, которая отражается и на самих больных. Широко развивающиеся сегодня «таблетомания» и самолечение являются не только результатом популяризации и рекламы. Они поддерживаются в известной степени и схематичностью терапии, назначаемой специалистами.

Действительную частоту поражений здоровья в результате применения лекарств трудно установить. Еще нет общепризнанных критериев для определения распространения и учета этих поражений. По самым общим данным считают, что лекарственные поражения отмечаются приблизительно у 7% леченных фармакотерапевтическими средствами.

Формальным, но очень важным и нерешенным вопросом проблемы болезненных феноменов, наблюдаемых в связи с лекарственной терапией, является вопрос о номенклатуре. Мы используем термин «лекарственная болезнь»[1] как более удобный. Кроме того, используются и другие термины: ятрогенные заболевания, поражения лечением, болезни прогресса медицины, болезни медицинской агрессии, патология терапии и др. Существует две главные причины, из-за которых воздерживаются принять наиболее определяющий термин — «лекарственная болезнь». С одной стороны, в большинстве случаев лекарство является лекарством, а не возбудителем болезни, и отсюда — нежелание приписывать лекарству качество этиологического болезнетворного фактора. С другой стороны, ясно, что, за небольшими исключениями, не лекарство само по себе, а взаимодействие его с организмом приводит к нежелательным последствиям. Во всяком случае не следует забывать, что лекарственные средства применяются и лекарственные поражения наблюдаются преимущественно у уже заболевшего тем или иным заболеванием организма, и это обстоятельство в значительной мере отличает обусловленную лекарствами патологию от остальной патологии.

Каковы наиболее основные побочные феномены, наблюдающиеся в связи с лечением лекарствами, и каковы механизмы возникновения феноменов?

Прежде всего (и это явление наиболее часто наблюдается при лечении антибиотиками и другой антибактериальной терапией) в ряде случаев лекарственные средства могут изменить клинический облик и эволюцию основного заболевания, по поводу которого они назначены. Эти изменения выражаются различно. В одних случаях наступает хронификация процесса с наступающей затем устойчивостью к терапии; в других — изменяются соотношения между разными клиническими формами; в третьих случаях — к основному заболеванию в результате лекарственной терапии присоединяются сверхинфекции, какой является, например, лекарственный кандидоз; в четвертых — может развиться совсем новое, второе «индуцированное» заболевание.

Лекарственные болезни чаще всего возникают в предварительно пораженном основным заболеванием организме. Основное заболевание может быть уже изменило реактивность организма и эта, в самом широком смысле слова, измененная реактивность обусловливает неожидан-

[1] Термин, употребленный впервые Е. А. Аркиным (1901) для обозначения тяжелых дерматитов при втирании ртутной мази в кожу.

ные эффекты при применении данного лекарственного средства. Возможность сочетания во время болезни и лечения этих двух компонентов — свойства лекарства и изменяющихся особенностей болеющего организма — не имеет пределов. В связи с этим также очень велики возможности возникновения лекарственных поражений — от едва уловимых клинических и лабораторных сдвигов до возникновения тяжелых болезненных состояний.

Как бы ни были многочисленны проведенные до сих пор наблюдения и исследования лекарственных болезней и обусловливающих их механизмов, все еще ряд вопросов остаются неизвестными, невыясненными, дискутируемыми и различно объясняемыми. Этим и обусловливается трудность вопроса классификации лекарственных поражений. Оба основных подхода к каждой классификации — этиологический и клинически-описательный — в данном случае трудно применимы, если надо говорить о лекарственных поражениях вообще, а не так, как они представлены в отдельных клинических специальностях.

В основу существующих сейчас классификаций чаще всего ставят патогенетический принцип.

На I международном симпозиуме на тему о побочных действиях лекарств была предложена следующая классификация:

1. Передозировка
   а) абсолютная — прямая / кумуляция
   б) относительная
2. Непереносимость
3. Побочные явления:
   а) специфические
   б) неспецифические
4. Вторичные действия
5. Идиосинкразия
6. Аллергические реакции.

На таком же почти принципе основана, но немного более современная классификация Di Matei:

1. Абсолютная и относительная передозировка.
2. Непереносимость, соотв. повышенная чувствительность.
3. Прямые побочные явления, вызванные непосредственным фармакологическим воздействием.
4. Вторичные эффекты, например, нарушение кишечной флоры при лечении антибиотиками.
5. Идиосинкразия (врожденная сверхчувствительность).
6. Аллергически-гиперергические реакции (приобретенная сверхчувствительность).

Имеется и совершенно упрощенная классификация лекарственных поражений, при которой механизмы возникновения распределяются в три группы:

1. Токсические
2. Аллергические
3. Биологически вредные действия лекарственных средств.

По нашему мнению, в настоящее время упрощение классификаций лекарственных поражений не подходит, так как при этом пренебрегаются многочисленные и весьма специфические случаи, которые наблюдаются в практике.

Проблемы классификации существовали и при замысле, и при написании этой книги. При разрешении этих проблем мы исходили из той цели, которую преследует этот труд — направить мысли и внимание практического врача на частоту и возможности возникновения поражений в связи с лекарственной терапией, описать по возможности исчерпательно разные виды лекарственных поражений, помочь их распознаванию, профилактике и лечению.

Мы считали, что на эти требования пока что можно ответить сравнительно лучше всего, если использовать при изложении материала книги органно-клинический подход. Подобный подход уже воспринят во многих современных монографиях на тему о лекарственной болезни.

Каждый орган и каждая система в организме может быть и модератором и эффектором лекарственного поражения; расщепление и обезвреживание лекарственных средств происходит в той или иной форме и степени в каждой клетке организма. Большинство современных лекарственных средств обычно поражают более одного органа или систему, а в своей динамике эти поражения могут существенно изменяться по локализации, выраженности и исходу. Но все же в зависимости от характера заболевания, по поводу которого проводится данное лекарственное лечение, от преимущественно применяемых при разных болезнях лекарственных средств, от последовательного пути, по которому данное лекарство вступает в контакт с разными органами и системами организма, и от физиологической специфики разных органов и систем наблюдаются различные как по времени, так и по виду и частоте лекарственные поражения, которые на данном этапе своего проявления локализуются исключительно или преимущественно и наиболее ярко в данном органе или системе.

Несмотря на некоторые пробелы в нашей книге, мы надеемся, что она заполнит действительную неполноту в болгарской медицинской литературе и будет полезной через врача нашим больным.

П. Попхристов и Г. Маждраков

ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЭФФЕКТОВ ЛЕКАРСТВ

ВВЕДЕНИЕ

Взаимодействием лекарств с множеством структур в организме определяется богатая фармакодинамия каждого из них. В зависимости от целей, в которых применяется данное лекарство, тот или иной из вызванных им фармакологических эффектов рассматривают как основной. Ряд других эффектов лекарства, не имеющих в конкретном случае отношения к преследуемой лечебной (или профилактической) цели, являются нежелательными эффектами. Каждый терапевт стремится избежать или по крайней мере свести к минимуму проявления этих эффектов лекарств. Когда значение нежелательных эффектов лекарств исчерпывается только теми или иными неприятностями для больного, без патологического поражения организма, чаще всего принято говорить о побочных эффектах. Когда же в результате применения данного лекарства в дозе, превышающей оптимальную для конкретных условий дозу, наступают вызываемые им болезненные поражения организма, тогда говорят о токсических эффектах лекарств. Своеобразная реакция организма при приеме лекарства, к которому он уже в результате предшествующего контакта был сенсибилизирован, определяет нежелательные эффекты, характеризующие лекарственную аллергию. И, наконец, как четвертую основную группу нежелательных эффектов следует рассматривать генетически определенные своеобразности в реагировании отдельных индивидуумов на определенные лекарства, характерные для различных видов идиосинкразии к лекарствам.

Не игнорируя значения, имеющего иногда роковые последствия, других групп нежелательных эффектов лекарств, считают, что наиболее важным нежелательным эффектом является, в общем, токсичность. Она именно и является наиболее важным, лимитирующим применение данного лекарства фактором.

С развитием синтетической органической химии и промышленной микробиологии число эффективных и вместе с тем потенциально очень опасных лекарств непрерывно возрастает. Наряду с этим, закономерно увеличивающееся употребление лекарств, не всегда учитывающее требования рациональной фармакотерапии, повышает риск проявления нежелательных, включительно и токсических, аллергических и идиосинкразических эффектов лекарств. Точное знание свойств каждого лекарства и условий, благоприятствующих проявлению их желательных и нежелательных эффектов, является наиболее верным путем оптимального использования лекарств в терапевтической практике.

В таком случае присущий каждой лекарственной терапии риск нанесения вреда больному может быть сведен до возможного минимума, однако, к сожалению, его не всегда можно полностью избежать.

Существенное значение для эффектов действия лекарства в организме имеют такие факторы, как: доза, способ введения, изолированное или комбинированное применение данного лекарства вместе с другими, влияние лекарства на определенные энзимные системы и отсюда особенно влияние на энзимы, вызывающие метаболизм лекарств, конкретная генетическая почва, на которой действует лекарство, кинетика лекарства в организме, т. е. особенности его резорбции, распределения и выведения из организма, особенности связывания лекарства в организме с белками плазмы и тканей и т. д. Исключительно важное значение имеет физиологическое и патологическое состояния организма в момент введения лекарства. Роль определяющих конкретный эффект данного лекарства факторов могут играть возраст, пол, режим питания,

расовые особенности, сезонные и климато-топографические влияния, предварительный контакт с этим же лекарством. Значение имеют и некоторые физиологические состояния организма, как: беременность, менструация, умственное или физическое утомление, и т. д., т. е. факторы, которые тем или иным путем могут повлиять на действие данного лекарства.

Когда речь идет о возможных нежелательных, соотв. токсических эффектах лекарств, нужно учитывать их два основных качества: силу действия и безопасность. Сила действия выражает количественное отношение между дозой и эффектом. Сильно действующее лекарство вызывает фармакологический эффект в совсем малой дозе. Безопасность характеризуется отношением между дозой, вызывающей фармакологический эффект, и токсической дозой. Чем больше разница между этими двумя дозами, тем более безопасно данное лекарство. Некоторые из нежелательных эффектов лекарств могут быть выражением аллергических реакций, т. е. реакций, не зависящих от использованной дозы и проявляющихся симптомами, которые наблюдаются при воздействии тех или иных аллергенов. В других случаях лекарства могут привести к мутагенным реакциям, тератогенным повреждениям плода, когда их принимают беременные, и т. д.

Ряд нежелательных эффектов лекарств можно обнаружить в предклиническом испытании новых лекарственных средств на животных. Во многих случаях, однако, ввиду существенных различий между подопытными животными и человеком, ряд нежелательных эффектов лекарств остается невыявленным. С другой стороны, и при клиническом испытании нового лекарства не все нежелательные эффекты можно обнаружить. Достаточно привести в качестве примера случай применения антибиотика хлорамфеникола, о котором после двухлетнего применения узнали, что он вызывает в высоких дозах тяжелый агранулоцитоз и апластическую анемию, или, например, должно было пройти 17 лет, чтобы понять, что длительное применение этого же антибиотика приводит к поражению зрения (Соске и др., 1966). Также нельзя было предугадать, что при применении антибиотиков могут развиться сверхинфекции и т. д. Все это заставляет нас быть очень осторожными в процессе предклинической проверки лекарственных веществ на разных видах подопытных животных, а клинические испытания и внедрения в клиническую практику проводить очень внимательно, чтобы выявлять малейшие нежелательные эффекты, которые следует подвергать углубленным обсуждениям и оценке.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВ

РЕЦЕПТОРНАЯ ТЕОРИЯ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВ

Основным вопросом при применении любого лекарства является следующий: как оно действует в организме. За последние годы накоплено очень много данных, которые дают возможность понять химическую природу первичного фармакологического действия, представляющего стартовый момент для целой цепи других химических и физико-химических процессов в «активированной» первичным взаимодействием лекарства и рецептора биологической системе, которые, в конечном счете, приводят к выражающемуся различным способом на разных уровнях биологических систем фармакологическому эффекту. Взаимодействие лекарственного вещества с живым субстратом можно выяснить, лишь поняв характер первичного фармакологического действия, происходящего на молекулярном уровне. Благодаря бурному развитию научно-технической революции, в частности, медико-биологических наук и особенно фармакологии, в последние годы были созданы реальные предпосылки для понимания первичной фармакологической реакции, т. е. процессов, происходящих между молеку-

лами поступившего в организм лекарства и биологическим субстратом. Обособившийся в последние годы раздел фармакологии, молекулярная фармакология, дает возможность выяснить сложные процессы, совершаемые при взаимодействии лекарства с рецепторами живого субстрата. Таким образом обособилась рецепторная теория о действии лекарств. Здесь же необходимо сказать, что биологические эффекты огромного большинства лекарств являются результатом первичного физико-химического взаимодействия между молекулой фармакологического агента (лекарства) и специфическими молекулярными комплексами, молекулами или частицами молекул биологической системы. Такие молекулярные структуры биологической системы названы рецепторами фармакологического вещества для данного специфического эффекта. Концепция о рецепторах ведет свое начало от двух весьма различных направлений исследования, проводимых в первые годы 20-го века (по Goldstein и соавт., 1969). Paul Ehrlich (1845—1915) предложил концепцию о стерео-специфическом приспособлении между антителами и антигенными субстанциями, подобно ключа к замку, чтобы объяснить высокую степень специфичности антител. Он допускает существование специфических «боковых цепей» в протоплазме уникальной химической и стерической структуры. Впоследствии он распространил эту концепцию и на область химиотерапии, с целью объяснить взаимодействие между синтетическими органическими соединениями и протозойными паразитами. Ehrlich предположил, что все клетки имеют «боковые цепи», которые существенно важны для их жизненных процессов, но состав и форма их различны в разных видах клеток. По этой причине химиотерапевтики могут связываться специфически с «боковыми цепями» паразита, тогда как в то же самое время они почти не в состоянии взаимодействовать с «боковыми цепями» клеток гостеприимника. Эти гипотетические «боковые цепи» протоплазмы, которые, по мнению Ehrlich, имеют характер сульфгидрильных или аминогрупп и тому подобным, с которыми, как он предполагал, вступают во взаимодействие химиотерапевтические лекарства, были названы им рецепторами.

Приблизительно в то же время J. N. Langley (1852—1926) (по Goldstein и соавт., 1969) установил, что, если перерезать моторный нерв и оставить его дегенерировать, все еще можно химически стимулировать мышцу никотином, вводимым в ту область, где заканчивался нерв. Введенное кураре блокирует действие никотина, однако и при наличии такой блокады, вызванной кураре, независимо от того иннервирована или денервирована мышца, непосредственнсе раздражение электричеством мышечных волокон вызывает ее сокращение. Эти наблюдения можно понять, только если согласиться, что как никотин, так и кураре оказывают влияние на субстрат, не являющийся ни мышцей, ни нервом. Когда с этим субстратом взаимодействует никотин, то по какому-то пути возникает мышечная контракция. При связи кураре с этим субстратом не наступает сократительная реакция, но вместе с тем предотвращается взаимодействие с никотином. Этому гипотетическому специализированному субстрату Langley дал название рецептивной субстанции. Своими работами Ehrlich и Langley дали новое направление будущему развитию фармакологии. Действие лекарств предстояло изучать в аспекте физико-химических взаимодействий лекарственных молекул, имеющих определен-

ные места действия. Догматическое утверждение Эрлиха о том, что лекарства не могут действовать, пока не свяжутся с рецепторами (Corpora non agunt nisi fixata), оспариваемое в его время, сегодня кажется банальной истиной.

Понятие рецептор, каким бы общим и неполным оно ни было, абсолютно необходимо на этом этапе наших знаний, когда нужно понять действие лекарственных веществ на молекулярном уровне (Ariëns, 1966).

Взаимодействие между лекарством и рецептором следует рассматривать как взаимное формирование молекул лекарства и рецептора, при котором наступают различные изменения в этих молекулах (Ariëns и соавт., 1964):

1. Изменения в конформации и распределении зарядов молекул лекарства, которые делают его молекулу более реактивной. Это вызывает химическое изменение и лекарство метаболизируется.

2. Изменения в конформации и распределении зарядов рецептора, приводящие к его активированию, дающее начало ряду физико-химических реакций и в конечном счете приводящее к соответствующему лекарственному эффекту.

3. Возможно, что никаких существенных изменений ни в лекарственной молекуле, ни в рецепторе не наступает. Следовательно, отсутствует какое-либо действие. Соответствующие рецепторы являются индифферентными местами связи, и поэтому их называют еще и «тихими рецепторами». В последнее время выяснили, что «тихие рецепторы» имеют существенное значение для действия лекарственных веществ. Они способствуют более «мягкому» действию лекарств в организме, связывая очень большое количество лекарственных молекул и затем медленно освобождая их в активной форме.

Для того чтобы данное лекарство могло оказать свой эффект на организм, его молекулы должны проявить специальный аффинитет к определенным молекулам организма, т. е. к определенным рецепторам. Непосредственная биологическая среда, в которой расположен рецептор и которой опосредствуются все влияния организма на рецептор, так наз. биофаза, имеет исключительное значение для взаимодействия между фармакологическим веществом и рецептором и для характера стимула, зарождающегося в рецепторе.

С момента применения лекарства до возникновения соответствующего фармакологического эффекта в организме происходит ряд процессов, которые схематически представлены так (3, 5, 6, 7):

1. Применение лекарства приводит к созданию определенной концентрации в так наз. биофазе, т. е. в непосредственном соседстве с рецепторами или, говоря точнее, в том секторе системы, где осуществляется взаимодействие с рецепторами. Эта концентрация зависит от дозы лекарства, а также и от ряда других факторов, как: способ введения лекарства, расположение рецепторов в организме, количества «тихих» рецепторов для этого лекарства, поверхностное напряжение, соотношение между диссоциированными и недиссоциированными молекулами при наличном pH. Значение имеют и последствия биотрансформации лекарства, в одних случаях приводящие к биоактивированию (когда продукт метаболизма более активен, чем само лекарство) или, очень часто, к инактивированию.

2. Присутствие фармакологического вещества в биофазе приводит к взаимодействию его молекул с рецепторами и тем самым к изменениям на уровне самого рецептора. Степень этих изменений зависит от концентрации лекарства в биофазе и от его аффинитета и присущей активности. Результатом взаимодействия между лекарством и рецептором является формирование так наз. стимула.

3. Наконец, стимул приводит к выраженному фармакологическому эффекту. Ввиду того, что в целостном организме факторы, от которых зависит эффект, непрерывно изменяются, то и сам эффект непостоянен. По этой причине в молекулярной фармакологии проводят свои опыты преимущественно на изолированных органах, где условия можно унифицировать.

Выше было сказано, что существенное значение, для того чтобы данное лекарственное вещество вступило во взаимодействие с определенным рецептором, имеет его аффинитет к соответствующему рецептору. В этом случае взаимодействие лекарства с рецептором подчиняется закону действия масс. Для лекарственных веществ, возбуждающих рецептор, т. е. для так наз. агонистов, существенное значение имеет их «присущая (внутренняя) активность» (intrinsic activity), т. е. их способность вызывать эффект после связывания с соответствующим рецептором. Следовательно, прежде всего необходимо, чтобы данное лекарство проявило определенный аффинитет к данному рецептору, а затем чтобы оно обладало и внутренней активностью, для вызывания определенного стимула и, в конечном счете, — лекарственного эффекта.

Описанные выше теоретические положения легли в основу теории Ariëns (occupation theory) (8, 9, 7), согласно которой, до тех пор пока какое-либо стимулирующее лекарство связано с его рецептором, возбуждение продолжается с интенсивностью, обусловленной присущей ему активностью.

Stephenson (1956) предложил вариант рецепторной теории, основываясь на том, что максимальная реакция может быть вызвана и тогда, когда только часть имеющихся рецепторов оккупирована агонистом, из чего следует, что в нормальных условиях всегда налицо обильное количество «резервных рецепторов». Он создал термин «agonist efficacy», выражающий свойство лекарства вызывать сильный стимул только при частичном ангажировании соответствующих рецепторов.

Вторая основная теория относительно взаимодействия между фармакологическим агентом и рецептором, созданная английским фармакологом Paton (11, 12), выдвигает в качестве главного критерия темп (rate), которым осуществляется взаимодействие между лекарственными молекулами и рецепторами (rate theory) (Paton, 1961, 1967). Согласно этой теории, возбуждение следует отдавать не за счет связывания рецепторов с молекулами лекарственного вещества, а за счет самого процесса этого связывания. Величина реакции на лекарство пропорциональна темпу взаимодействия молекул лекарственного вещества с рецепторами. При этой теории понятия агонисты и антагонисты сохраняются, только их различие определяется величинами константы темпа диссоциации. Чем больше эта константа, тем более сильным агонистом является вещество и, наоборот, — чем ниже она, тем более сильными антагонистами оказываются вещества.

Экспериментальные исследования и клинический опыт все более убедительно доказывают, что лекарства очень редко проявляют строгую избирательность взаимодействия с определенным видом рецепторов. Весьма часто наблюдается, что определенный вид рецепторов в сущности взаимодействует с широкой гаммой биологически активных лекарственных веществ, среди которых нередко нельзя установить никакой близости в их основной фармакологической и химической характеристике (13, 14). Вряд ли существует лекарство, обладающее только одним единственным эффектом. Примеров в этом отношении можно привести много. Так, некоторые производные фенотиазина вступают во взаимодействие и с адрено-, и с холинорецепторами, ипрониазид и другие МАО-ингибиторы блокируют также и освобождение норадреналина из адренергических волокон, чем обусловливается их эффект при гипертонии и т. д.

Нашими исследованиями (15, 16, 17) центрофеноксина установлено, что это лекарство обладает очень разнообразной фармакодинамией. Оно, по-видимому, вступает во взаимодействие как с альфа- и бета-адренорецепторами, так и с холинорецепторами, вследствие чего его можно считать своеобразным регулятором реактивности организма.

Известно, что в организме имеется большое разнообразие серотониновых рецепторов: Д-серотониновые рецепторы (блокируются дибензиллином и гидрированными алкалоидами спорыньи), находящиеся в гладких мышцах; М-серотониновые рецепторы (блокируются морфином) находятся в нервных элементах (18, 19) и Т-серотониновые рецепторы (блокируются типиндолом) лежат в основе коронарного рефлекса и рефлекса Бецольда—Яриша (20, 21). Ряд данных литературы, как и собственные исследования (13, 14) показали, что серотониновые рецепторы блокируются многими веществами, принадлежащими к разным фармакологическим группам; это дает основание допустить, что серотонин реагирует не только с одним или двумя строго специфическими рецепторами, а с целым «созвездием» рецепторов, с настоящей рецепторной констелляцией. Наряду с этим предположением о существовании «серотониновой рецепторной констелляции», реагирующей с таким многообразием лекарственных веществ, можно было бы учитывать и, так сказать, «мультипотентность» единого серотонинового рецептора. С другой стороны, нужно подчеркнуть, что имеется очень много «полирецепторно действующих» фармакологических веществ (13, 14).

В заключение, с полным основанием можно предполагать, что конкретный эффект взаимодействия данного, включительно и избирательно действующего, фармакологического агента с рецепторами в значительной степени определяется динамически изменяющимися в ходе метаболитных процессов соотношениями между элементами одной или нескольких рецепторных констелляций. Это, может быть, лежит в основе индивидуальных особенностей фармакологических действий и эффектов.

КИНЕТИКА ЛЕКАРСТВ В ОРГАНИЗМЕ

Основные процессы, характеризующие кинетику лекарств в организме, сводятся к резорбции, распределению, метаболизму и выделению. Ряд факторов может влиять на эти основные процессы, которые, естественно, приво-

дят к существенным количественным, а иногда и качественным изменениям основных и побочных, а, возможно, и токсических эффектов лекарств. Выше было подчеркнуто, что во взаимодействии лекарства с рецептором существенную роль играет его концентрация в биофазе, т. е. в среде, непосредственно окружающей рецептор. Для создания такой концентрации в биофазе значение имеет комплексная функция множества барьерных систем кровообращения и лимфообращения, энзимных превращений, экскреция и др., т. е. она зависит от кинетики лекарства.

Резорбция лекарства

Установлено, что количество лекарства, находящегося в организме, всегда меньше количества резорбированного. Причина в том, что одновременно с резорбцией происходит и элиминирование лекарства (например, путем его метаболизма).

В процессе резорбции лекарства должны преодолевать разные барьеры, причем они подчиняются те же физическим законам, как и при прохождении через простые липидные мембраны: жирорастворимые вещества, вода и мелкие молекулы проходят довольно свободно, тогда как крупные гидрофильные молекулы могут проникнуть только посредством специфических транспортных механизмов.

Лекарственные вещества могут проходить через биологические мембраны различными способами: а) посредством диффузии; б) посредством облегченного при помощи переносных систем транспорта; в) путем везикуляции, пиноцитоза, фагоцитоза.

Диффузия — простое пассивное явление, приводящее к передвижению частиц из зоны с большей концентрацией в зону с меньшей концентрацией. С транспортной точки зрения плазменные оболочки представляют собой слой липидов, окруженный с обеих сторон водой. Таким образом следует учитывать три критических диффузионных барьера при переходе через биологическую мембрану изнутри наружу: водно-липидный, липидный и липидно-водный. Вода проходит без всяких затруднений через биологические оболочки. Это вызвано тем обстоятельством, что липидный слой мембраны не является непрерывным, а имеет поры размерами 4—5 Å. Следовательно, разные вещества, размеры частиц которых меньше 4 Å, могут проникать через поры путем диффузии самостоятельно или увлеченные осмотическим током.

Слабые органические кислоты и щелочи проходят через клеточные оболочки легко, когда они неионизированы и, наоборот, проходят трудно или вообще не проходят, когда они ионизированы. Отношение ионизированной к неионизированной части каждой системы зависит от pK_a (отрицательный логарифм диссоциационной константы) соединения и от pH среды, а отсюда и значение этих показателей для резорбции, распределения и выведения лекарств из организма.

Облегченный переносными системами транспорт. Очень высокополярные молекулы, хотя они не могут пройти через поры, в сущности проникают очень легко через плазменные мембраны. Их переход облегчается некоторыми компонентами мембраны, названными «переносными системами» (Carrier), с которыми они временно сочетаются. «Системы перенесения» характеризуются высоким аффинитетом

к молекуле, которую будут транспортировать, вступают в комплексную связь с ней на какой-либо граничащей поверхности мембраны, переносят ее через мембрану и передают другой пограничной поверхности мембраны (по Scheler, 1969). Этот вид транспорта может быть отчасти энзимно катализирсванным (посредством пермеаз). Пермеаза катализирует связывание субстрата с системой перенесения. В одних случаях эти системы переносят транспортируемсе вещество в направлении его концентрационного градиента — «облегченная диффузия», являющаяся активным движением веществ и связанная с клеточным метаболизмом.

При обменной диффузии «переносчик» нагружается одной молекулой вещества, которое переносится, отдает ее противоположной стороне мембраны, там принимает на себя другую молекулу подобной структуры и переносит ее на наружную сторону мембраны. Таким образом обменная диффузия не приводит ни к изменению концентрации молекул подобной структуры по обе стороны мембраны, ни к изменению осмотического давления. Такой вид активной диффузии наблюдается при системах перенесения, которые функционируют в условиях, близких к насыщению. Обменная диффузия играет важную роль в понимании действия многих лекарств. Например, некоторые биологически высокоактивные амины, по-видимому, используют тех же «переносчиков», при помощи которых ионы калия проходят через клеточные мембраны. Входя в клетку и используя одну и ту же систему перенесения, они могут обменяться на K^{+}, который при этом оставляет клетку. Имея в виду насколько существенно значение точного равновесия ионов K^{+} и Na^{+} для поддержания нормальной функции клетки, нетрудно понять, почему некоторые из этих аминов вызывают резкие фармакологические эффекты путем механизма обменной диффузии (по Csáky, 1969) (23).

Под активным транспортом понимают связанный с расходом энергии процесс движения, при котором транспорт через мембрану осуществляется в направлении, противоположном концентрационному градиенту, т. е. со стороны с меньшей концентрацией в сторону с большей концентрацией транспортируемого вещества. Активные транспортные системы называются еще и «биологическими насосами». Активный транспорт можно рассматривать как одну из фундаментальных функций клетки. Например, клетки имеют высокую концентрацию K^{+} и низкую концентрацию Na^{+} в отличие от экстрацеллюлярного пространства, где эти ионы находятся в обратных отношениях. Мембраны свободно проходимы для обоих ионов, и асимметрическое распределение поддерживается постоянным «отсасыванием» Na^{+} изнутри наружу и K^{+} снаружи внутрь. Развитие потенциалов в биологических мембранах также является результатом активного транспорта ионов и т. д. (по Csáky, 1969). Наиболее вероятным источником энергии при активном транспорте является АТФ.

Резорбция лекарств желудочно-кишечным трактом зависит от многих физиологических факторов: pH, вязкости и поверхностного напряжения секретов, наличия или отсутствия пищи, режима питания, бактериальной флоры, кровоснабжения, желудочно-кишечной моторики. Быстрое опорожнение желудка связано с быстрой резорбцией, тогда как замедленное опорожнение желудка приводит к медленной резорбции. В частности, темпы опорожнения желудка представляют собой важный фактор при резорбции основных лекарств и других веществ, что происходит

путем активного транспортного механизма в тонком кишечнике. К примеру, всасывание L-DOPA, вероятно, осуществляется тем же механизмом, и существует обратная взаимосвязь между временем опорожнения желудка и концентрацией сывороточной L-DOPA (по Prescott и соавт., 24). Кроме того, слизистая желудка человека может метаболизировать L-DOPA, причем терапевтический неуспех может обусловливаться сочетанием замедленной резорбции, вызванной замедленным опорожнением желудка, и усиленного метаболизма лекарств в желудке. Обильная белками пища также может редуцировать резорбцию L-DOPA ввиду компетитивного угнетения резорбции другими аминокислотами, освобожденными при гидролизировании белков.

Предшествующий прием пищи является другим фактором, который может повлиять на резорбцию лекарства. Dolusio и соавт. (26) наблюдали понижение темпа резорбции салицилатов, барбитуратов, галоперидола и хлорпромазина у крыс, голодавших более 20 часов, причем размеры этого эффекта зависели от периода голодания. Считают, что кровоснабжение кишечника во время голодания понижается.

Ряд патологических состояний также может повлиять на резорбцию лекарств в пищеварительном тракте. У детей в лихорадочном состоянии наблюдали выраженное понижение резорбции железа из железного аскорбината (Beresford и соавт., 27). Причина этого явления не выяснена, но можно предположить, что пирексия вызвала рефлекторные изменения в кровотоке брюшных органов.

Имея в виду, что многие лекарства (например, салициламид, хлорпромазин, пропранолол, изопреналин) во время резорбции подвергаются значительному метаболизму в кишечнике, можно ожидать существенных модификаций этого процесса в зависимости от вмешательства различных факторов. Некоторые лекарства метаболизируются кишечными бактериями, причем в связи с их значительными индивидуальными вариациями могут наступить существенные различия в количестве резорбированного вещества.

При парентеральном введении лекарств резорбция их находится под влиянием различных факторов. Место внутримышечной инъекции, например, может иметь большое значение. Meyer и Zelechowsky (28), например, наблюдали достоверно более высокие концентрации лигнокаина в плазме после внутримышечного введения в руку, чем при введении той же дозы этого препарата в мышцу бедра. Средняя разница в резорбции была 2,2 раза. По-видимому, различия кровоснабжения этих мышечных групп были причиной наблюдаемого явления.

Распределение лекарств в организме

В зависимости от тех или иных факторов лекарственные вещества накапливаются в более значительных количествах в одних структурах, тогда как в других их количество может оказаться ничтожным.

Распределение данного медикамента в разных тканях организма зависит от его растворимости в жирах, от того, прикреплен ли он к данным протеинам или к какой-нибудь специфически связывающей его тканевой структуре.

Ряд факторов влияет и на то, в каком объеме тканей и жидкостей организма распределится данное лекарство. Prescott и Nimmo (24) уста-

новили значительно более высокие концентрации в плазме парацетамола у выздоравливающих госпитализированных пациентов, чем у здоровых амбулаторных добровольцев. Следует думать, что объем тканей, в которых распределяется лекарство, у здоровых амбулаторных добровольцев больше (причиной может быть, например, лучшая циркуляция крови у них).

Ряд тканевых структур обладает способностью связывать те или иные лекарственные средства. Базофильные тканевые структуры, например, интенсивно связывают некоторые производные акридина, которые после их введения в организм быстро исчезают из крови, скапливаясь в более высоких концентрациях в печени, селезенке, легких и мышцах. Производные акридина связываются и базофильными коллагеновыми образованиями под дермой и нередко вызывают окрашивание кожи в желтый цвет.

Ткани, содержащие кератин (волосы, кожа, ногти), также проявляют избирательность при связывании некоторых медикаментов. Накопление мышьяка в ногтях и волосах настолько выражено, что по нему можно диагностировать отравление мышьяком. Связанные кератином медикаменты обратно не освобождаются.

Некоторые медикаменты накапливаются селективно в мозговой ткани и таким образом влияют избирательно на центральную нервную систему. Так, например, при применении хлорпромазина отношение между концентрацией его в мозге и плазме крови достигает 80:1.

Возможность прохождения через гемато-энцефалический барьер имеет значение для основного эффекта лекарственного вещества. Приведем некоторые данные о механизмах, через которые осуществляется переход лекарств через гемато-энцефалический барьер.

Мозг составляет только 2% веса тела, а получает 16% циркулирующей крови. Мозговая ткань — наиболее обильно кровоснабжаемая из всех тканей организма, ввиду чего следовало бы ожидать, что лекарства быстрее всего переходят в мозговую ткань. В действительности, однако, переход большинства лекарств в мозговую ткань происходит очень медленно, а некоторые лекарства вообще не проходят через гемато-энцефалический барьер.

Каждое лекарство может достичь тканей центральной нервной системы двумя различными способами: через капиллярное кровообращение или через спинномозговую жидкость. Установлено, что мозговые капилляры снаружи сплошь устланы глиальными соединительнотканными клетками (астроцитами). Кроме того, эндотелий капилляров представляет собой непрерывный слой клеток без видимых пор. Вот почему характеристика проницаемости мозговых капилляров схожа с характеристикой ее в клеточных мембранах, а не с характеристикой обычных пористых капиллярных структур. По этой причине ионизированные и неионизированные водорастворимые вещества, за исключением случаев, когда их молекулы совсем малы, вообще не проникают через стенки капилляров мозга, тогда как жирорастворимые вещества легко и быстро проходят через них.

Спинномозговая жидкость является продуктом секреторного процесса сосудистого сплетения со скоростью циркуляции ее у человека около 0,3 мл в минуту. Общее количество ее около 150—200 мл, круго-

ворот ее около 10% в час. Лекарства могут переходить в спинномозговую жидкость или по ходу сосудистого сплетения, или посредством диффузии прямо через капилляры в интерстициальную жидкость. Считают, что проникшие в спинномозговую жидкость лекарства проходят через клетки придатков мозговых желудочков при участии метаболитно активных глиальных клеток (Feldberg, 1961) (25). Этим объясняется сравнительно медленное проникание лекарств из спинномозговой жидкости в ткань мозга. Ввиду особенностей мозговых капилляров некоторые лекарства, введенные в организм обычными способами, вообще не могут достичь мозговой ткани. Эти же лекарства могут оказывать поразительные эффекты при непосредственном введении их в спинномозговую жидкость. Например, атропин (третичный амин) легко проникает в мозг и там оказывает выраженное фармакологическое действие. Его четвертичное производное, метилсульфат атропина, не действует на центральную нервную систему, тогда как его холинолитические эффекты на периферии такие же, как и атропина. Неостигмин, кватернизированный аммонийный ингибитор холинэстеразы, действует только на периферии; наоборот, жирорастворимые органофосфатные инсектициды и нейротропные газы легко проникают в мозговую ткань и вызывают судороги и центральную дыхательную депрессию, так же хорошо выраженные, как и интенсивные ацетилхолиновые эффекты в периферической вегетативной нервной системе и в нервно-мышечных синапсах. При внутривенном введении допустимых доз норадреналин практически не проникает в мозг, но его прекурсор допамин, лучше растворимый в жирах, легко переходит в мозговую ткань, где превращается в норадреналин.

При непосредственном введении лекарственных средств в спинномозговую жидкость или в мозговую ткань можно наблюдать эффекты, совершенно различные от эффектов, вызываемых тем же лекарством, получаемым обычным путем.

Все катехоламины — допамин, адреналин, норадреналин и изопреналин — вызывают депрессию активности нейронов коры мозга. В настоящее время имеется много данных, указывающих на то, что норадреналин и адреналин, введенные людям таким путем, чтобы избежать прохождения через гемато-энцефалический барьер, т. е. интравентрикулярно, интрацистернально, или животным с незрелым гемато-энцефалическим барьером, вызывают поведенческую депрессию.

5-гидрокситриптамин (серотонин) также оказывает депрессивное действие на большинство корковых нейронов. Подкисление или подщелачивание плазмы крови, оказывая тем или иным путем влияние на ионизацию лекарств, а оттуда и на возможности перехода их через клеточную оболочку, отражается существенным образом на распределении некоторых лекарств между плазмой крови и мозгом. С практической точки зрения очень важно, что таким образом, путем изменения pH плазмы крови, можно существенным образом повлиять на переход лекарств в мозговую ткань или на освобождение ее от токсических продуктов. Если, например, при отравлении барбитуратами сделать временно плазму крови более щелочной, чем спинномозговая жидкость (например, путем внутривенного вливания бикарбоната натрия), то фракция ионизированных барбитуратов в плазме повысится, а ее неионизированная фракция уменьшится. Таким образом создается концентрационный пад для диффузибельной

(неионизированной) формы лекарства от мозга к плазме крови, что приведет к передвижению барбитуратов из мозговых клеток наружу, к действительному «промыванию» мозговых клеток от яда. Вторым, не менее важным эффектом подщелачивания является то, что оно повышает экскрецию лекарства почками, так как ионизированные соединения очень мало реабсорбируются из канальцевой мочи.

Особенности плацентарного барьера определяются значительными различиями в переходе различных веществ из материнской крови в плод. Некоторые эффекты морфина (угнетение дыхания, точечные зрачки) наблюдаются у новорожденных детей, если матери принимали морфин во время беременности. Появление симптомов абстиненции у детей, рожденных морфинистками, показывает, что морфин и героин свободно переходят в плод во время беременности. Стероидные соединения (холестерол, прогестерон, эстрадиол, эстриол) также легко проходят через плаценту. Антибиотики (пенициллин, хлорамфеникол, тетрациклины, стрептомицин) также появляются в крови плода, но гораздо медленнее и в очень различной степени. Тератогенные агенты различной химической структуры, очевидно, проходят через плаценту в первые шесть месяцев развития зародыша.

Важно учитывать различные функциональные свойства, присущие не только барьерным механизмам разных органов, но даже и барьерам разных отделов или разных функциональных систем данного органа.

В распределении лекарств в организме существенным фактором является их связывание с протеинами. Так, связывающие металлы глобулины — трансферрин и церулоплазмин — сильно взаимодействуют с железом, соотв. с медью. Альфа- и бета-липопротеины ответственны в значительной степени за связывание жирорастворимых молекул, включительно и молекул, имеющих огромное физиологическое значение (витамин А и другие каротиноиды, витамин D, холестерол, стероидные гормоны). Гамма-глобулиновые антитела вступают в специфическое взаимодействие с соответствующими антигенами (их взаимодействие с большинством лекарств, однако, ничтожно).

Самую большую роль в связывании лекарств играет альбумин — главный протеин плазмы (50% всего общего количества протеинов). Как правило, связывание лекарственных молекул с плазменными протеинами легко обратимо.

Между разными видами животных существуют различия в связывающих лекарства возможностях плазменных протеинов. Такие же различия наблюдаются среди людей и, может быть, большие различия в оптимальных терапевтических дозах многих лекарств, которые приходится наблюдать у различных индивидуумов, отчасти обусловливаются индивидуальными различиями в связывающих свойствах протеинов (так как фармакологически активна только несвязанная с плазменными протеинами часть молекул лекарства).

Важно подчеркнуть, что связывание лекарств протеинами является существенным фактором развития лекарственных аллергий. Связывание низкомолекулярных веществ с протеинами приводит к новым химическим структурам и конформации белков. Изменяется антигенная природа протеинов. Введенное лекарство может стать детерми-

нирующей группой в макромолекуле, формирующейся как комплексный антиген.

Составные части тканей также могут связывать лекарства; речь идет о кислых мукополисахаридах, нуклеиновых кислотах и др.

Элиминирование лекарств из организма

Исключительно большое значение для практики имеет знание точных количественных данных относительно элиминирования лекарств из организма, так как это является самым точным путем определения промежутка между приемом отдельных доз данного лекарства.

Лекарственные средства элимирируются из организма в основном тремя главными механизмами: путем метаболизма, депонирования и выведения наружу (экскреция).

Значение исследования кинетики веществ с терапевтической точки зрения значительно возросло за последние десять лет. Если раньше на такие исследования смотрели лишь как на излишество, на роскошь, то сейчас они представляют собой неотъемлемый элемент при изучении каждого нового лекарства. Однако на результаты исследования лекарственной кинетики животных надо смотреть как на нож с двумя остриями. При разумном использовании они могут иметь исключительное значение и содействовать углубленному толкованию и научному объяснению вызываемых лекарствами биологических реакций.

При неправильном использовании фармакокинетические данные, полученные в опытах на животных, могут стать причиной легкомысленного и поверхностного толкования вопросов, которые занимали умы исследователей в этой области в течение десятилетий. Очень легко предположить, что полураспад данного лекарства у человека почти такого же порядка, как и установленный в опытах на крысах, и что печень женщины производит такие же метаболиты (и в тех же количествах!), как и печень крысы. Но как часто это встречается? Это же можно сказать и о резорбции и выведении лекарств. Основным путем элиминирования диазепама и его метаболитов у человека и собаки являются почки. Человек выделяет приблизительно 71% его с мочой и 10% с калом, а собака — 61% с мочой и 34% с калом. С другой стороны, при внутрибрюшинном введении диазепама он выделяется через почки крысы только в 22% и 57% с калом.

Большинство лекарств подвергается метаболитным трансформациям в организме. Главным местом биотрансформации лекарств являются микросомы печени. Особенность почти всех метаболитных реакций с лекарствами заключается в том, что продукты метаболизма отличаются большей полярностью, чем исходные лекарства. Это имеет значение для экскреции через почки или желчь. Вещества с высоким водно-жировым коэффициентом распределения, легко проходящие через мембраны, также легко принимаются обратно канальцевой мочой через клетки канальцев почек, ввиду чего у таких веществ устанавливают низкий почечный клиренс, и они долго задерживаются в организме. Если такое лекарство биотрансформируется в более полярное соединение, его канальцевая реабсорбция сильно редуцируется.

Хотя обычно биотрансформация лекарств приводит к сокращению их действия, неправильно ставить знак равенства между метаболизмом

и «детоксикацией» лекарств. Нередко продукты метаболизма, в которые превратилось какое-нибудь лекарство, могут быть биологически более активными, чем само лекарство. Часто желательный фармакологический эффект лекарства в сущности является эффектом того или иного его метаболита, а оно само по себе биологически инертно. Подобно этому токсические побочные эффекты некоторых лекарств могут обусловливаться полностью или отчасти их метаболитными продуктами.

Основные метаболитные реакции, которым подвергаются лекарства в организме, следующие: окисление, редукция, гидролиз и синтез (конъюгирование).

Окислительные реакции включают в себя: алифатическое окисление, ароматическое окисление, N-деалкилирование, O-алкилирование, S-деметилирование, деаминирование, сульфоксидирование, десульфирование, N-окисление и N-гидроксилирование.

Окислительный метаболизм многих лекарств, а также и стероидных гормонов осуществляется посредством энзимов, расположенных в микросомной фракции печеночных клеток, а в некоторых случаях принимают в этом участие и энзимные системы, расположенные в митохондриях (каков, например, случай с энзимом моноаминоксидазой).

Реакции редуцирования происходят обычно в микросомах печени.

Реакции гидролиза протекают как в нервной ткани (например, специфическая холинэстераза), так и в плазме, печени и других тканях (например, неспецифическая холинэстераза).

Реакции связывания осуществляются главным образом в микросомах печеночных клеток, но также и в других тканях. Ниже приведем факторы, которые могут изменять активность метаболизирующих лекарств энзимов печени: индивидуальные вариации, генетические факторы, возраст, пол, диета и состояние питания, температура, состояния стресса, беременность, эндокринные заболевания, болезни печени, энзимная индукция, энзимная ингибиция, кровоток в печени, лекарственная доза, суточные колебания и т. д. (Prescott и соавт., 1971). Так, например, метаболизм лекарств может быть ненормально замедленным в течение первых нескольких недель или месяцев жизни ввиду незрелости некоторых важных энзимных систем.

Можно стимулировать метаболизм лекарств под воздействием агентов окружающей среды, включающих в себя известные и повсюду распространенные вещества, как, например: кофеин, этанол, табак и хлорированные гидрокарбоновые инсектициды. Установлено, что курение табака во время беременности вызывает видимое индуцирование плацентарной бензпиреновой гидроксилазы, а профессиональное подверженне действию инсектицидов, как ДДТ, стимулирует энзимную активность микросом (Conney и соавт., 30). Установлено, что средняя поддерживающая доза пентазоцина, необходимая для дополнения N_2O-миорелаксантной анестезии, значительно выше у курящих, чем у некурящих (по 24).

Вторым основным путем элиминирования лекарств является депонирование их в определенных тканях. Отложение лекарств в жировых депо, в ретикулоэндотелиальной системе и в костях играет важную роль в устранении жирорастворимых и коллоидальных веществ, а также и тяжелых металлов.

Экскреция почками, желчной системой, кишечником и легкими играет важную роль в выведении многих лекарств из организма. Самое значительное место в выведении лекарств занимают почки. Преобладающее число лекарств претерпевают частичный метаболизм или выводятся из организма в основном неизмененными. Так, с мочой выводятся из организма в большей части неизмененными амфетамин (30%), ампициллин (40%), атропин (20—50%), гванетидин (50%), неостигмин (40%), прокаинамид (50%) (Hirom и соавт., 1972) (31).

Очень важно знать факторы, влияющие на способ выведения лекарств. Их можно распределить в две большие группы. С одной стороны, это физико-химические факторы (молекулярный вес, полярность, структурные и стереохимические факторы) и, с другой, биологические факторы (вид, пол, генетические факторы, возраст, метаболизм, связывание с плазменными и тканевыми макромолекулами).

Молекулярный вес соединений очень важный фактор. Вообще можно сказать, что лекарства с относительно низким молекулярным весом выводятся в основном через почки, тогда как соединения с более высоким молекулярным весом элиминируются преимущественно желчью.

Реакция мочи также имеет большое значение для выведения многих лекарств. Так, при подкислении мочи повышается реабсорбция (следовательно, понижается экскреция) лекарств, характер которых одинаков с характером слабых кислот, и повышается экскреция лекарств с характером слабых щелочей. При подщелачивании мочи налицо обратные эффекты. Экскреция, например, салицилатов (слабые кислоты) усиливается при подщелачивании мочи и замедляется при ее подкислении. Выведение, например, барбитуратов можно ускорить внесением в организм бикарбонатных солей, вызывающих подщелачивание мочи.

Лекарства и продукты их метаболизма можно выводить из организма не только путем экскреции, но и секреции. Секреция присуща специализированным железистым органам. Она выполняет особые функции, как, например, в случае с секретированием пищеварительных соков слюнными железами, желудочными и кишечными железами. Желчный пузырь имеет двоякую функцию — как секреторную, так и экскреторную. Секреторная функция желчного пузыря играет важную роль при переваривании и резорбции жиров, а экскреторная ее функция служит главным каналом, по которому выводится билирубин, полученный при расщеплении гемоглобина. Элиминирование лекарств путем секреции может иметь также и важное токсикологическое значение. Так, гиперплазия десен при лечении дифенилгидантоином вызывается постоянным контактом лекарства с деснами вследствие его секретирования слюной (по Hirom и соавт., 1972).

Большое значение для выяснения фармакодинамики данного лекарственного вещества имеет определение отношения свободно циркулирующего в крови лекарства к связанной плазменными протеинами его части, так как активность и экскреция лекарства зависят в основном от их свободно циркулирующих молекул.

ЛЕКАРСТВО В КАЧЕСТВЕ ПАТОГЕННОГО АГЕНТА

«DOSIS SOLA FACIT VENENUM»

Этот афоризм, высказанный еще Парацельсом (1493—1541), до сих пор не утратил своего смысла и значения. И, действительно, лечение лекарственными веществами никогда не застраховано от побочных и токсических эффектов. Эта всегда существующая опасность не может, конечно, заставить нас отказаться от применения лекарств, но требует хорошего изучения токсикологии лекарств и готовности предотвращать и лечить наступившие побочные и токсические явления в результате применения лекарственных веществ.

Определенная доза или концентрация данного лекарства вызывает в соответствующей биологической системе количественно измеримый эффект. Известно старое правило Арндта—Шульца (1887), что малые дозы возбуждают деятельность живых элементов, средние — усиливают ее, большие — угнетают и очень большие — парализуют эту деятельность.

Необходимо подчеркнуть, что особенно малые дозы данного лекарства могут стимулировать только определенные «триггерные» зоны (Кудрин, 1969) (32) в клетках, к которым фармакологический агент обладает особенным аффинитетом. Выборочное стимулирование «триггерной» зоны в дальнейшем становится причиной независящего от действия лекарства вовлечения целой цепи последовательно связанных процессов. При применении более высоких доз лекарства взаимодействие его молекул в достаточной степени с молекулами рецепторсв вне «триггерной» зоны может стать причиной возникновения другого типа эффектов.

Доза является существенным параметром лекарств и в зависимости от нее самые обыкновенные продукты могут стать ядами. Конечно, не следует забывать состояния организма в момент приема лекарства, пути введения лекарства в организм и т. д.

Взаимоотношения между дозой и реакцией можно исследовать на молекулярном, клеточном или органном уровне, в целом организме или в целой популяции индивидов.

Особенно удачным для количественного исследования лекарственного эффекта в популяции биологических объектов (клетки, ткани, индивидуальный организм) является метод всего или ничего. Различные количества данного лекарства назначают определенному числу индивидов и определяют частоту возникновения под воздействием данной дозы определенного, фиксированного эффекта — все или ничего, т. е. есть эффект или нет эффекта (например, анестезия, конвульсия, смерть).

Здесь следует учитывать большие индивидуальные различия. Вот почему исследование необходимо проводить по возможности на больших популяциях биологических объектов.

Сила действия данного лекарства очень важна для исследователя, который интересуется зависимостью между химической структурой и фармакологическим действием. Этот показатель, однако, сам по себе не имеет большого значения для клинициста. Самым важным качеством,

которое определяется в каком-либо лекарстве, не является сила его действия, а эффективность безопасной дозы. «Идеальнсе» лекарство должно было бы отличаться большой разницей между терапевтической и токсической дозой. Отношение $ТД_{50}/ЕД_{50}$ (или чаще у подопытных животных $ЛД_{50}/ЕД_{50}$) называют терапевтическим индексом. Низкая $ЕД_{50}$ характеризует сильно действующее лекарство. Но если у этого лекарства и $ТД_{50}$ низкое, то оно отнюдь не безопасно. Иногда, однако, приходится применять лекарства с низким терапевтическим индексом. В таких случаях нужно хорошо оценить, какова польза от этого лекарства и каким будет риск при его применении. Таков случай с глюкозидами наперстянки и опиевыми анальгетиками, у которых нет особенно выгодного терапевтического индекса.

Терапевтический индекс сам по себе, однако, еще недостаточен для действительной оценки относительной безопасности лекарства. При сравнении доз двух наркотических лекарств — А и В, может оказаться, что дозы, вызывающие наркоз (ND_{50}), и дозы, вызывающие смерть ($ЛД_{50}$), у обоих лекарств одинаковы и, несмотря на это, относительная безопасность этих соединений различна. В отношении, например, лекарства А может оказаться, что доза, наркотизирующая 95% индивидов, убивает 2%, а доза, наркотизирующая 99% индивидов, убивает 7,5%, тогда как доза лекарства В, наркотизирующая 99% индивидов, все еще меньше той дозы, которая может стать причиной смерти, даже только на 1%. Очевидно, несмотря на одинаковые $ЕД_{50}$ и $ЛД_{50}$, т. е. несмотря на одинаксвые терапевтические индексы, лекарство В менее опасно, чем лекарство А. Поэтому безвредность какого-нибудь лекарства можно лучше оценивать при помощи отношения между смертельной дозой (в клинике, между дозой, вызывающей токсические эффекты), вызывающей смерть 1% индивидов и эффективной в 99%. Это отношение ($ЛД_1/ЕД_{99}$ или $ТД_1/ЕД_{99}$) называют «надежным фактором безвредности» (Certain safety factor — CSF).

Следует отметить и то обстоятельство, что при изменении дозы, соотв. концентрации лекарства, изменяются не только эффекты, но определенный эффект достигается с различной скоростью.

С фармакологической точки зрения каждое лекарство имеет свой собственный диапазон дозы (отсутствие эффекта, терапевтические эффекты, токсические эффекты и летальные эффекты). Таким образом доза является основным моментом превращения какого-либо лекарства из индифферентного химического вещества в терапевтическое или в ядовитое для организма вещество. Дозовый режим в основных линиях состоит из нескольких изменяющихся моментов:

1) вес или объем вещества при каждом введении,

2) промежутки времени при повторных введениях или скорость постоянного введения,

3) общая продолжительность времени введения.

Большинство центрально действующих лекарств обладают эффектами, зависящими от дозы, т. е. при повышении дозы наступают более сильные эффекты. Примером эффекта дозового режима можно привести угнетающие эффекты орально вводимого барбитала здоровым обезьянам. Так, при дозе 20 мг на кг веса у обезьян наблюдается незначительное угнетение, а доза 200 мг на кг веса вызывает сильно выраженную депрессию,

длящуюся долго. Концентрация в плазме также явно зависит от дозы. С другой стороны, кривая эффекта некоторых депрессантов на центральную нервную систему достигает плато. Это наблюдается, например, при применении хлордиазепоксида, дозы которого до 75 мг на кг веса при пероральном приеме показывают выраженную зависимость между дозой и эффектом, а доза 100 мг на кг веса по эффекту вполне напоминает эффект дозы 75 мг на кг веса (Janagita, 1971) (33).

Обычно хорошо выраженный определенный лекарственный эффект зависит от динамики изменений концентрации лекарства в плазме крови или в тканях. В тех случаях, когда фармакологическая или токсическая реакция находится в прямой зависимости от концентрации лекарства в плазме крови или тканях, можно думать, что лекарство является непосредственным активным агентом (Csáky, 1969). Если, однако, нет совпадения между установленными концентрациями лекарства в крови (или в тканях) и фармакологической (или токсической) реакцией, весьма вероятно, что эффект опосредствован каким-нибудь метаболитом лекарства. Типичным примером этого является отравление метанолом. Непосредственно после поглощения этого алкоголя развивается легкая форма опьянения (непосредственное воздействие метанола). Тяжелые токсические симптомы, однако, появляются лишь через 8—36 часов после этого (в результате действия продуктов метаболизма метилового алкоголя — формальдегида и муравьиной кислоты).

Токсические симптомы, вызываемые некоторыми лекарствами, наступают после их длительного применения. Таков случай с сердечными глюкозидами, которые после продолжительного приема вызывают экстрасистолии и другие нарушения сердечного ритма, причем может наступить даже прекращение сердечной деятельности. Другим примером могут послужить экстрапирамидные явления, наблюдаемые у людей, продолжительное время леченных невролептиками.

ЗНАЧЕНИЕ СПОСОБА ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВА КАК ВОЗМОЖНОЙ ПРИЧИНЫ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЭФФЕКТОВ

Способ введения данного лекарства нередко имеет существенное значение для возникновения тех или иных нежелательных эффектов.

Так, например, очень быстрое внутривенное введение лекарства может вызвать катастрофальные эффекты в кровообращении и в дыхательной системе. Эти эффекты не имеют ничего общего с анафилактическими реакциями. Они наблюдаются даже при применении обычных солевых растворов или других фармакологически инертных субстанций, если их вводить довольно быстро.

При подкожном и внутримышечном введении лекарств многие факторы играют важную роль в отношении скорости их резорбции, а отсюда и скорости и интенсивности вызываемых эффектов. Так как мышечная ткань орошается кровью лучше подкожной, становится понятной более быстрая резорбция лекарств при внутримышечном введении. Говоря об орошении кровью, имеют в виду прежде всего капиллярный ток крови: чем сильнее он, тем быстрее и более полной бывает резорбция лекарств. Это следует учитывать, в частности, при лечении больных, находящихся в состоянии шока, так как у них орошение подкожной ткани (а также

и мышечной) сильно понижено. Вот почему в таких случаях следует рассчитывать почти исключительно на внутривенное введение лекарств.

В результате взаимодействия между введенным лечебным средством и местными факторами можно оказать влияние на кровоснабжение и проницаемость капилляров и таким образом изменить и скорость резорбции. Например, лекарство, вызывающее сильную воспалительную реакцию, может, освобождая гистамин, повысить проницаемость стенок капилляров и таким образом ускорить свою собственную резорбцию.

При применении лекарств на поверхности кожи также можно наблюдать нежелательные эффекты. Пример с фосфорорганическими соединениями (паратион, малатион) и никотиновыми инсектицидами показателен ввиду того, что у сельскохозяйственных рабочих они могут стать причиной смертельного отравления вследствие перкутанной резорбции

С другой стороны, используя фармакологически неактивные растворители, можно способствовать проникновению через кожу различных лекарств. Диметилсульфоксид — жидкость, которая смешивается с водой и многими органическими растворителями и используется в качестве вегикулума для некоторых лекарств. Применяемый в водном растворе в количестве до 20% (в таких концентрациях не наблюдаются местные реакции раздражения) диметилсульфоксид способствует резорбции некоторых лекарств кожей.

Лекарства, введенные *ингаляционным путем*, могут очень быстро вызвать реакции. Гистамин или пилокарпин, примененные таким образом в опытах на собаке или морской свинке, могут вызвать тяжелую бронхиальную констрикцию и смертельную асфиксию всего лишь за одну минуту. Содержащий атропин аэрозоль может прекратить за одну минуту вызванный карбохолиновым аэрозолем бронхоспазм. Для того чтобы аэрозоль достиг альвеолярных канальцев, частицы превращенного в аэрозоль лекарства не должны быть диаметром более 1 микрона. Ввиду быстрой резорбции лекарств, применяемых под формой аэрозоля, нужно быть очень осторожным во избежание возникновения побочных эффектов при применении лекарств таким путем. Например, бета-адреностимулятор изопреналин, обладающий бронхолитическими свойствами, при применении в 0,5% аэрозоля эффективно расширяет бронхи, но уже в 1% концентрации может вызвать нежелательную тахикардию и гипотензию всего лишь после нескольких вдыханий.

Содержащиеся в применяемых для лечения заболеваний дыхательных путей препаратах кортикостероиды также могут резорбироваться в сильной степени и вызывать, наряду с желательными, нежелательные эффекты. Имея в виду трудности контролирования количества резорбируемых кортикостероидов, необходимо быть очень осторожными при применении содержащих их аэрозольных препаратов. Гораздо более рационально применять необходимые кортикостероиды в таблетках.

Несомненно наиболее частым распространенным путем приема лекарств является *пероральный* (через рот). В таком случае резорбция происходит на всем протяжении желудочно-кишечного тракта, однако, физико-химические свойства каждого лекарства определяют, будет ли оно резорбировано в желудке в условиях его очень кислого содержимого, или же в кишечнике — в условиях приблизительно нейтрального или слабощелочного содержимого. Резорбция лекарств за-

медляется, если их принимать во время еды или после еды, ввиду того, что доступ их к желудочно-кишечным стенкам затруднен, а также замедленно прохождение их через желудок и кишечник. Однако имеются и некоторые исключения. Так, например, антибиотик гризеофульвин, представляющий собой вещество, плохо растворимое в воде, хорошо всасывается в присутствии богатой жирами пищи.

В последние годы часто начали применять таблетки с депо-действием, приготовленные по особой технологии. Эти таблетки обеспечивают длительное освобождение включенного в них лекарства, но в то же время таят в себе известную опасность, так как при определенных обстоятельствах лекарство может быстро освободиться и его концентрация может стать токсической.

ЛЕКАРСТВА И ЭНЗИМЫ

Индукция и ингибиция энзимов, метаболизирующих лекарства

На настоящем этапе развития фармакологии наблюдается выраженное стремление к выяснению биохимических, биофизических, клеточных и молекулярных изменений, наступающих в организме под влиянием данного лекарства. Особое значение приобретает также и выяснение потенциальных возможностей регулирования эффектов лекарства, используя свойства многих фармакологических веществ вызывать те или иные изменения в организме. Особое значение имеют индукция и угнетение микросомных энзимов печени, вызывающих метаболизм лекарств. Обычно максимальный стимулирующий биотрансформацию эффект наступает после значительного латентного периода. Так, например, на фоне действия энзимных индукторов (фенобарбитал, фенилбутазон, хлорциклизин и др.) наблюдается повышение энзимной активности через 24 часа, причем для достижения максимальной индуцирующей активности необходимо несколько дней (Burns и соавт.).

Следовательно, ясно, что необходимо учитывать важное свойство многих лекарств регулировать биосинтез энзимов, метаболизирующих лекарства при каждом более длительном и при каждом комбинированном лечении. Так, например, фенобарбитал и дифенилгидантоин обладают суммарным действием на вызванные электрошоком судороги у мышей. Если, однако, животным сначала назначить фенобарбитал, а затем дифенилгидантоин, то противосудорожное действие дифенилгидантоина, повидимому, как бы блокируется фенобарбиталом. В сущности, отсутствие эффекта при применении дифенилгидантоина обусловливается не блокированием его действия, а ускорением его метаболизма вызванной фенобарбиталом энзимной индукцией. Вот почему, рассматривая механизмы осуществления явлений потенцирования и антагонизма при лекарственных комбинациях, всегда следует иметь в виду возможную индукцию и угнетение энзимов.

Расширение наших знаний в области воздействия лекарств на метаболизирующие их энзимы раскрывает новые перспективы. Ускоряя при помощи известных энзимных индукторов метаболизм данного лекарства, можно будет направленно регулировать продолжительность и силу его

действия, способствовать освобождению организма от тех количеств лекарства, которые превышают оптимальные и тем самым угрожают организму интоксикацией.

Для предотвращения опасностей, которые влечет за собой генетически обусловленный недостаток глюкуронилтрансферазы, делают попытки стимулировать продукцию энзимов при помощи лекарств — энзимных индукторов, используя в данном случае барбитураты. Они могут оказать ценный лечебный эффект и при гипербилирубинемии у новорожденных и недоношенных. Существуют наблюдения, указывающие на то, что индукция микросомных энзимов печени может иметь терапевтическое значение и при заболеваниях, характеризующихся чрезмерно повышенным производством стероидных гормонов. В результате опытов над животными сейчас известно более 200 веществ, действующих как энзимные индукторы.

К группе фармакологических веществ с особенно выраженным индуцирующим действием на микросомные энзимы, вызывающие метаболизм лекарств, относятся гипнотические и успокаивающие средства (большинство барбитуратов, глютетимид), противосудорожные (дифенилгидантоин, мезантоин, параметадион, гексамидин), невролептические средства и транквилизаторы (хлорпромазин, трифторпромазин, фенолгликодол), антидепрессанты (имипрамин, ипрониазид), обезболивающие и жаропонижающие (фенилбутазон, амидофен), центральные аналептики (никетамид, бемегрид), антигистаминовые препараты (димедрол, хлор-циклизин, орфенадрин), оральные антидиабетические средства (толбутамид, карбутамид), стероидные гормональные препараты (тестостерон, 19-нортестостерон, метилтестостерон, кортизон, преднизон), АКТГ, инсектицидные средства (ДДТ, хлордан, хлорфенотан, гамма-гексахлорциклогексан, алдрин).

Другая группа лекарств, наоборот, действует как репрессоры на микросомные, вызывающие метаболизм лекарств энзимы, угнетая таким образом биохимическую трансформацию и инактивацию других лекарств и тем самым удлиняя и усиливая их действие. В опытах на животных установлено ингибирующее действие на различные реакции биотрансформации лекарств моноаминооксидазных ингибиторов (ипрониазид, бета-фенилизопропилгидразин — катрон, ниаламид), наркотических аналгетиков (лидол, морфин), метопирона, трипаранола, хлорамфеникола. Удлинение и усиление эффекта одного лекарства после приема другого может наступить и в результате конкуренции в отношении окислительных возможностей печени и других органов.

Ввиду того, что точные механизмы микросомных биотрансформаций лекарств еще не вполне выяснены, взаимные угнетения метаболизма двух или более лекарств объясняют различным способом (по 36):

1. Одно фармакологическое вещество может угнетать биосинтез (или усиливать расщепление) эндоплазменного ретикулума или его активных «энзимных» цепей.

2. Примененные лекарства реагируют компетитивно с одними и теми же энзимными системами, причем отдельные вещества отличаются различным аффинитетом к микросомным энзимам.

3. Может существовать множество энзимных систем и путей метаболизма, но оказывается, что ряд фармакологических веществ конкури-

руют между собой, борясь за общий фактор или за общий промежуточный продукт. Например, цитохром P_{450} представляет собой общий фактор при многих окислительных реакциях лекарств.

Применяя энзимные репрессоры (ингибиторы), можно ожидать эффекта данного лекарства и тогда, когда в обыкновенных условиях он отсутствует. Для этого, однако, необходимы репрессоры, обладающие достаточной избирательностью в своих действиях.

Возможна также индукция (а, вероятно, и угнетение) энзимов, которые не локализованы в микросомах печеночных клеток. Имеются литературные данные, указывающие на то, что некоторые энзимные индукторы (фенобарбитал, 3-метилхолантрен и др.) ускоряют метаболизм этанола путем активирования алкогольной дегидрогеназы, т. е. экстрамикросомного энзима (54).

Следует иметь в виду, что в некоторых случаях взаимодействие лекарств на уровне лекарствометаболизирующих энзимов имеет гораздо более сложную природу. Для иллюстрации приведем пример:

Экскреция противосудорожного средства — дифенилгидантоина, зависит от образования гидроксилированного метаболита, образующего растворимое в воде соединение. Таким образом концентрация дифенилгидантоина в телесных жидкостях в любое время зависит в значительной степени от активности микросомного энзима печени, который катализирует гидроксилирование лекарства. В качестве наследственного дефекта описано отсутствие способности гидроксилировать дифенилгидантоин, вследствие чего даже при лечении обыкновенными дозами в крови обнаруживают высокий уровень его и наблюдаются токсические явления.

При исследовании метаболизма и экскреции дифенилгидантоина, однако, у больных туберкулезом, леченных изониазидом, наблюдались токсические реакции при оптимальной дозировке этого средства, даже у индивидов, у которых отсутствовала генетическая основа для медленного метаболизма этого противосудорожного средства (42). В то же время было установлено, что все больные, у которых наблюдалась абнормная реакция к дифенилгидантоину, являются медленными инактиваторами изониазида. При анализе возможных причин усиленной токсичности дифенилгидантоина в описанных выше условиях было установлено, что изониазид является сильным ингибитором энзима, гидроксилирующего противосудорожное средство. Следовательно, когда дифенилгидантоин принимают вместе с изониазидом, индивиды, у которых ввиду наличия генетического дефекта очень медленно ацилируется изониазид, вследствие ингибирующего действия остающегося активным изониазида на нормально метаболизирующий дифенилгидантоин энзим наступает кумуляция противосудорожного средства, чем и определяется его кажущаяся абнормальной токсичность.

У детей с печеночной формой порфирии обычные дозы фенобарбитала вызывают токсические реакции. Причиной токсических реакций в этих случаях является вызванная под влиянием фенобарбитала индукция энзима, приводящая к выраженному усилению синтеза порфиринов (68).

Концентрацию энзимов можно изменять вообще не только индуцированными изменениями биосинтеза энзимов, но и под влиянием вызванного некоторыми фармакологическими веществами ускорения или, наоборот, замедления процессов распада энзима. Известно, что время полужизни энзимов очень различно. Например, это время для мышечной альдолазы 20 дней, для каталазы — один день, для триптофанпиролазы печени крыс — только 2 часа (по 60).

Продление фармакологическим способом этого времени приведет к более высокой концентрации соответствующего энзима и отсюда к более сильной энзимной активности. Следствием ускорения расщепления энзимов является понижение их концентрации и соответственное понижение энзимной активности.

Повышения энзимной активности можно достичь и при помощи образующих хелаты веществ, в тех случаях, когда энзимы инактивируются следами тяжелых металлов, или посредством редуцирующих агентов (в случаях тиоловых энзимов, которые чувствительны к редуцирующим веществам), или путем прибавления Ко-факторов к энзимам, испытывающим недостаток соответствующего Ко-фактора (например, витамины и т. п.).

В других случаях фармакологическим путем можно вызвать угнетение активности энзимов, принимающих участие в метаболизме некоторых лекарств, и таким образом также регулировать эффект лекарства. Известны, например, фармакологические вещества, которые могут подавить активность инсулиназы — энзима, расщепляющего инсулин. Таким образом действуют, помимо продуктов частичного инсулинового гидролиза, и другие пептиды, а также и такие химически совсем простые соединения, как: индолил-3-уксусная кислота, 2,4-дихлорбензойная кислота и др. Очевидно, все эти продукты, не обладая непосредственным антидиабетическим действием, будут потенцировать эффект инсулина. Для целого ряда расщепляющих белки энзимов — энзимов пищеварения (трипсин), находящихся в крови энзимов (плазмин, калидингеназа, тромбин), известно множество ингибиторов (эпсилон-аминокапроновая кислота, пара-аминометилбензойная кислота, некоторые пептиды), многие из которых применяются и в клинической практике. Чем глубже проводить анализ механизма действия давно известных и новых лекарств, тем чаще будут выявляться энзимные влияния как причина их биологических эффектов. При этом в большинстве случаев энзимная ингибиция играет более важную роль, чем энзимное активирование. Энзимные ингибиторы как фармакологические вещества находят многостороннее практическое применение в медицине. Наряду с этим, большое число ядов являются типичными энзимными ингибиторами (ингибиторы холинэстеразы, фосфатаз и других эстераз, карбоангидразы, цитохромоксидазы, МАО, метилтрансфераз, каталаз тромбина, фибринолизина, дегидрогеназ, оксидаз, декарбоксилаз и многих других).

Медикаментозное ингибирование энзимов, расщепляющих биологически активные субстраты (ацетилхолин, катехоламины, серотонин, гистамин, биологически активные пептиды), приводит к отложению этих субстратов в тканях и к манифестированию типичных для них эффектов. И, наоборот, если угнетать энзимы, принимающие участие в биосинтезе

этих активных субстратов из биологически неактивных их предшественников, тогда наступает уменьшение их содержания в тканях с совершенно иной симптоматикой (по 60).

Генетически определенный недостаток энзимов, вызывающих метаболизм лекарств, как причина патологических лекарственных эффектов. Фармакогенетика

На основании биохимической генетики, представляющей собой плод взаимодействия и взаимного проникания нескольких наук, создалась и вскоре стала новым перспективным направлением в области фундаментальных наук так называемая ф а р м а к о г е н е т и к а. Не подлежит сомнению, что как внешние, так и внутренние факторы определяют те или иные особенности действий каждого лекарства. У некоторых лекарств, однако, индивидуальные различия в их лечебных, соотв. токсических, эффектах оказываются под особенно сильным влиянием наследственных факторов. Развившееся в последние годы новое направление в фармакологии, задача которого изучать механизмы наследственно детерминированных резких отклонений от типичных эффектов лекарств, представляет именно предмет фармакогенетики. Иными словами, задача фармакогенетики изучать проблемы так наз. идиосинкразии, т. е. наследственно определенных своеобразностей в эффектах лекарств. Существует две основных задачи фармакогенетических исследований. Первая задача — выяснение механизмов генетически детерминированных индивидуальных различий в кинетике, и отсюда, прежде всего, в метаболизме лекарств.

Вторая основная задача фармакогенетики — раскрывать генетически детерминированные индивидуальные различия в реактивности к лекарствам. Идиосинкразия может проявляться чрезвычайной чувствительностью к малым дозам, которые могут дать эффект, обычно вызываемый гораздо более высокими дозами данного лекарства. В других случаях идиосинкразии терапевтические эффекты наблюдаются едва при приеме гораздо более высоких от обыкновенных доз данного лекарства. Наконец, бывают случаи идиосинкразии, при которых наблюдаются эффекты, какие при нормальной реактивности организма не могут быть вызваны никакой дозой этого лекарства.

В настоящее время полностью выяснено, что генные мутации могут быть причиной синтеза данного специфического протеина (энзима) или синтеза измененных протеинов. Например, изоэнзимы представляют собой модифицированные, все еще функционально годные энзимы, которые характеризуются измененным сродством к субстратам и ингибиторам, измененной скоростью реакции, изменениями мест агрегации, алостерическими взаимодействиями или измененной реактивностью к температуре и ионной среде. Генетически детерминированные изменения в характере синтеза протеинов, достигающие полного отсутствия некоторых протеинов (энзимов), не обязательно несовместимы с жизнью. Но, учитывая значение энзимов как для метаболизма, так и для действия лекарств, становится очевидной возможность, что генетически детерминированные отклонения в протеиновом (энзимном) составе организма существенно отражаются на действиях и эффектах лекарств. В этом случае наблю-

дается интересное явление, что эти, генетически детерминированные фенотипные отклонения от нормы можно обнаружить лишь на основании парадоксальных реакций соответствующего индивида к данному лекарству. Таким образом лекарства оказались отличным средством для вы-

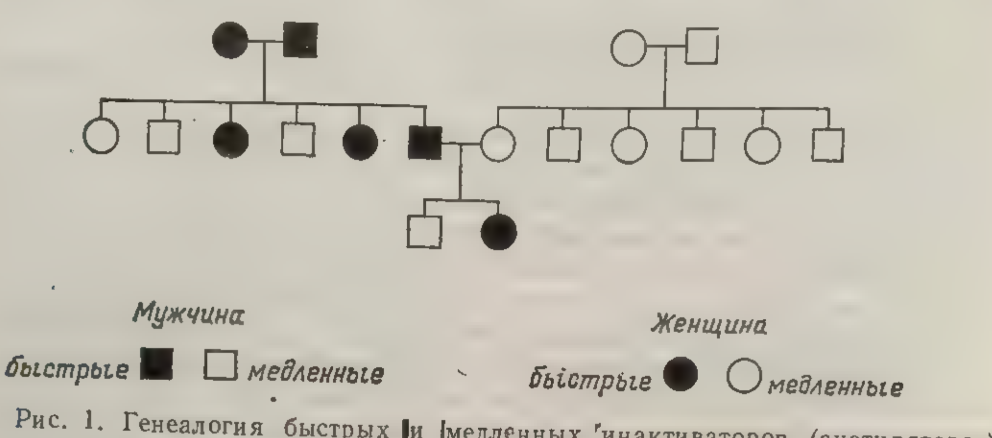


Рис. 1. Генеалогия быстрых и медленных инактиваторов (ацетиляторов) изониазида

явления неподозреваемых до сих пор наследственных дефектов. С другой стороны, это объясняет большие затруднения, с которыми связаны фармакогенетические исследования, проводимые у человека.

Лучшим примером для иллюстрации подхода при разрешении фармакогенетических проблем остается установленный у человека полиморфизм ацилирования изониазида (по 25).

В 1955 г. Hugnes и соавт. наблюдали у некоторых лиц, принимающих обычные дозы изониазида, особую склонность к токсическим эффектам. Оказалось, что они выделяют относительно малые количества метаболита — ацетил-изониазида. Ввиду этого предположили, что эти лица конституционально неспособны достаточно быстро ацилировать лекарства. В дальнейшем, сравнивая выделение с мочой изониазида у однояйцевых и двуяйцевых близнецов, была установлена наследственная природа этого явления. Исследования, проводимые в семьях, для выяснения механизма наследственной передачи этой особенности, впервые были осуществлены Knight и соавт. (40). Они измеряли концентрацию изониазида в сыворотках через 6 часов после приема стандартной оральной дозы (4 мг на кг веса). Группирование полученных результатов показало, что исследованных лиц можно разделить на группы быстрых и медленных инактиваторов. Семейный анализ показал, что все дети двух медленных инактиваторов изониазида также являются медленными инактиваторами, тогда как дети быстрых инактиваторов могут быть и медленными, и быстрыми инактиваторами (рис. 1). Была предложена генетическая гипотеза, заключающаяся в следующем: медленная инактивация представляет собой простой менделевский рецессивный признак, а быстрая инактивация — доминантный признак. Наследственные проявления показывают, что медленные инактиваторы являются гомозиготами (rr) для автосомального рецессивного гена (r) и что быстрые инактиваторы являются или гомозиготами (RR), или гетерозиготами (Rr) для доминантного гена (R). Дополнительные исследования множества семей

привели к такому же выводу. Эта гипотеза была подкреплена данными о предполагаемой частоте детей, быстрых и медленных инактиваторов, в семьях, представленных тремя возможными родительскими фенотипными комбинациями (быстрый×быстрый; быстрый×медленный; медленный×медленный). В популяционных исследованиях неродственных индивидов была определена частота обоих аллелов: r =0,722 и R=1,0—0,722=0,278.

Был проведен ряд исследований для определения процента медленных инактиваторов в различных популяциях различного расового и географического происхождения. Оказалось, что частота медленно ацилирующего фенотипа широко варьирует в различных частях света — от примерно 5% у канадских эскимосов до примерно 83% у египтян. В группах европейского происхождения около половины индивидов оказались медленными инактиваторами.

Среди описанного уже большого числа случаев идиосинкразии к лекарствам наиболее подробно изучена идиосинкразия к изониазиду и другие виды:

Примакиновая гемолитическая анемия. Она вызывается большим числом медикаментов (примакин, акрихин, ацетанилид и ряд анилиновых производных, фенилгидразин, фенацетин, антипирин, пирамидон, ацетилсалициловая кислота, пара-аминосалициловая кислота, производные нитрофурана, сульфаниламиды, витамин К и его аналоги, хлорамфеникол и др.). Причиной быстрого лизиса эритроцитов у этих индивидов является генетически обусловленный недостаток глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, приводящей к недостаточности важного для устойчивости красных кровяных клеток интраретикулоцитного редуцированного глютатиона.

Продолжительное апноэ после применения сукцинилхолина. Оно вызвано генетически детерминированным образованием атипичной сывороточной псевдохолинэстразы, которая не в состоянии гидролизировать сукцинилхолин. В результате этого наступает длительная задержка этого, вообще очень быстро гидролизующегося и поэтому непродолжительно действующего миорелаксанта. У индивидов с такой генетической аномалией можно наблюдать апноэ периферического типа (вследствие паралича дыхательной мускулатуры), длящееся от 1 до 10 часов.

Острая порфирия печени. Она обусловливается наследственно передаваемым нарушением порфиринового обмена. Обычно это наблюдается у лиц в возрасте между 20 и 40 годами при приеме барбитуратов, сульфаниламидов, половых гормонов с обильным выделением копропорфирина, порфобилиногена и дельта-аминолевулиновой кислоты.

Акаталазия. Генетически детерминированное отсутствие каталазы в крови, печени, костном мозге и в слизистой оболочке носа и глотки. У лиц с наследственной обремененностью этим энзимным дефектом наблюдаются тяжелые поражения слизистой оболочки (вероятно, в результате действия образуемой бактериями перекиси водорода, которая вследствие отсутствия каталазы не инактивируется). Носителям этой наследственной аномалии следует абсолютно запрещать контакт с перекисью водорода.

Фенотиазиновый полиморфизм. При этом заболевании, вероятно, существует генетически обусловленное нарушение метаболизма фено-

тиазиновых невролептиков, что является причиной развития экстрапирамидных симптомов у 37% лиц, леченных этими препаратами.

Устойчивый к витамину D рахит. Этот вид рахита передается по наследству автосомно-доминантно. У таких людей наблюдается характерный замедленный рост и низкий уровень фосфатов в плазме, при наличии или отсутствии скелетных деформаций. Уровень кальция в плазме обычно не бывает ненормально низким, однако, наблюдается резко выраженное выведение фосфатов через почки. На этот рахит не оказывают влияния обычные дозы витамина D, даже при систематическом лечении. Эффективными оказываются только дозы витамина D, которые более чем в 1000 раз превышают обыкновенные дозы.

Интересно отметить, что дополнительные эндогенные и экзогенные факторы могут оказать существенное влияние на характер отклонения эффекта лекарства от типичного, детерминированного генетической аномалией.

Наиболее типичным клиническим проявлением, характеризующим медленных инактиваторов изониазида среди взрослых, лечащихся этим химиотерапевтическим средством, является развитие периферических невропатий. У детей, однако, невропатические побочные эффекты при лечении изониазидом наблюдаются исключително редко. Наоборот, если развитие системной красной волчанки, как побочного явления при лечении изониазидом, чрезвычайно редко встречается у взрослых, то она значительно чаще описана у детей.

McCaffrey и соавт. (45) описали тяжелые гемолитические реакции при лечении хлорамфениколом двух больных тифом, у которых был обнаружен недостаток глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. У этих же лиц в здоровом состоянии развился совсем легкий гемолиз после приема этого антибиотика.

У детей после назначения им сукцинилхолина наблюдалось развитие рабдомиолиза с миоглобинурией, наличие патологических данных при мышечной биопсии и мышечная слабость (59).

Редким осложнением общей анестезии галотаном, метоксифлюраном, эфиром и циклопропаном бывает развитие злокачественной гипертермии с ригидностью мышц. Это наблюдается как семейная особенность. При анализе 65 больных, у которых наблюдался этот синдром, Kalow (37) обнаруживает явное предрасположение у детей в возрасте между 3 и 10-ью годами.

КОНКУРЕНТНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВ ПРИ СВЯЗЫВАНИИ ИХ С ПРОТЕИНАМИ ПЛАЗМЫ — ПРИЧИНА НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЭФФЕКТОВ

Известно, что большинство лекарственных средств связываются обратимо с белками плазмы или тканей. Связанное таким способом лекарство, нередко составляющее большую часть его общего количества в организме, играет роль резервуара, который предотвращает большие колебания между неэффективными и токсически действующими уровнями свободной, несвязанной биологически активной части молекул лекарства.

Фенилбутазон, сульфаниламиды, кумариновые антикоагулянты, салицилаты и многие другие активные лекарства присоединяются к одному или к обоим концам молекулы альбумина. Ввиду того, что связь лекарств с протеинами плазмы, как правило, является обратимым процессом, подчиняющимся закону действия масс, существует возможность, что какое-либо, связанное с белками, лекарство может быть замещено другим, если последнее окажется в более высокой концентрации в плазме крови или же обладает более высоким сродством с белками. В результате такого замещения могут наступить драматические эффекты, так как активная несвязанная фракция первого лекарства может удвоить или утроить свое количество. Так, сообщают о развитии тяжелых геморрагических проявлений у больных, леченных антикоагулянтным средством варфарином (производным гидроксикумарина), под влиянием фенилбутазона или оксифенилбутазона. Последний замещает варфарин, вытесняя его из связи с протеином, и таким образом сильно повышает антикоагулянтное действие (11).

Прием антибактериальных сульфаниламидов больными, лечащимися толбутамидом, вызвало развитие гипогликемической комы вследствие вытеснения толбутамида из белка плазмы, с которым он был связан.

Конкуренция между различными веществами за одни и те же места связи протеинов плазмы может привести за собой к очень важным последствиям. У недоношенных детей энзимная система, ответственная за связь билирубина с глюкуроновой кислотой, недостаточно развита. Нормально основная часть билирубина быстро выводится под формой растворимого в воде глюкуронида билирубина, тогда как несвязанный билирубин выделяется очень медленно. Таким образом недостаточность метаболизма приводит к продолжительной задержке высокого уровня билирубина в организме. Особенно серьезно положение в первые дни жизни, когда образуются большие количества билирубина вследствие распада одной части характерного для плода большого количества эритроцитов. В таких случаях ткани предохраняются от импрегнирования билирубином благодаря связыванию большей части его с протеинами плазмы. С теми же местами связи протеинов плазмы, с которыми связывается билирубин, взаимодействуют и некоторые лекарства, как, например, сульфаниламиды и витамин К. Применение этих лекарств приводит к вытеснению билирубина из места его связи с протеинами плазмы, и освобожденный билирубин переходит в ткани. Отложение билирубина в мозговой ткани вызывает тяжелые нарушения, клинически описываемые как ядерная желтуха (Kernicterus), исход которой может быть смертельным.

Не всегда замещение какого-либо лекарства в месте его связи с белком приводит к нежелательным токсическим эффектам. В некоторых случаях такое замещение может быть даже полезным. Так, например, фенилбутазон может таким способом вызвать повышение уровня несвязанного сульфаниламида или пенициллина и повысить их антибактериальное действие.

Усиленное связывание лекарства с протеинами плазмы может привести к пониженному выделению лекарства через почки, а также и к уменьшению темпов его метаболизма. Например, было установлено, что темпы выведения ряда производных салициловой кислоты варьируют в зависимости от степени связывания их с протеинами плазмы. Связь

с протеинами влияет на почечный клиренс и на ряд сульфаниламидных препаратов. Связывание лекарств с протеинами плазмы в некоторых случаях отражается и на их метаболизме. Так, связь сульфаниламида с протеинами замедляет их ацилирование. Образование глюкуронидных конъюгатов, однако, не поддается влиянию связывания с протеинами.

ДРУГИЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВ

Вещества, блокирующие энзим моноаминоксидазу (так наз. МАО-ингибиторы), вызывают, наряду с терапевтическими эффектами, также и ряд побочных явлений, которые имеют важное значение в лекарственной токсикологии. Подробнее на этих вопросах остановимся ниже. Здесь отметим только, что, кроме МАО-ингибиторов, существует еще ряд веществ, воздействующих на эффекты симпатомиметических аминов, в результате чего во время их применения наступают нежелательные явления. Так, например, потенцирующее влияние оказывают бета-адреноблокеры (наступают гипертензивные эффекты), метилфенидат (приводит к гипертензивным и глаукомным эффектам), кортикостероиды пролонгированного действия (вызывают повышение внутриглазного давления), антигистаминные препараты (обусловливают возникновение нежелательных эффектов на кровяное давление) и т. д. Описываются случаи смерти среди больных с астматическим статусом, которым после приема изопреналина вводили внутривенно адреналин. Хорошо известны вызываемые под действием симпатомиметических средств сердечные аритмии у наркотизированных циклопропаном или галогенными наркотиками больных. Гидрокортизон усилвает сосудистые эффекты катехоламинов.

Деплетирующие катехоламины агенты, как гуанетидин и резерпин, делают больных невосприимчивыми к таким прессорным веществам, эффект которых зависит от освобождения катехоламинов (например, мефентермин, метараминол, отчасти амфетамин, имипрамин). С другой стороны, если при сильно гипотензивных эффектах резерпина, гуанетидина или α-метилдофа необходимо провести вливание норадреналина, можно вызвать более сильный прессорный эффект, чем ожидаемый. Причиной этого является тот факт, что перечисленные выше гипотензивные средства препятствуют приему и скоплению норадреналина в неактивной форме в гранулах.

В одной из предшествующих глав мы остановились на вызванной некоторыми лекарствами энзимной индукции, обусловливающей ослабление эффектов последующих доз того же лекарства или других, одновременно с ним применяемых лекарств. Также было отмечено, что есть лекарства, оказывающие подавляющее влияние на продукцию биотрансформирующих их энзимов (ингибиция). В основном это те случаи, когда продукты биотрансформации фармакологического вещества скапливаются в большом количестве в организме. По принципу отрицательной обратной связи в генетический аппарат клеток поступает информация о существенных нарушениях гомеостаза. Такая информация «требует» угнетения белкового синтеза, соотв. синтеза энзимов, ответственных за

«насыщение» внутренней среды продуктами метаболизма в результате многократного введения лекарства. А это вызывает усиление эффектов повторных доз данного лекарства. Имея в виду возможность существования также и так наз. плейотропного торможения, будет ясно, почему многократное применение данного лекарства может стать причиной усиления эффекта других, применяемых вместе с ним лекарств.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ЗАВИСИМОСТЬ

Под лекарственной зависимостью понимают состояния (прежде называемые пристрастием, наркоманиями, токсикоманиями, злоупотреблением лекарствами и др.), при которых в результате длительно повторяющегося приема данного лекарства или какого-нибудь вещества соответствующий индивид оказывается вынужденным продолжать прием лекарства, без каких бы то ни было медицинских показаний к тому. Как правило, речь идет о веществах, оказывающих влияние на настроение и поведение индивида. Появившиеся психические, а иногда и физические изменения становятся принудительной причиной того, что данный индивид продолжает принимать соответствующее лекарство (яд), для того чтобы обеспечить ощущение уже известных ему психических эффектов или же чтобы избежать неприятных, а иногда и очень тяжелых последствий, обусловленных лишением этого лекарства. Такое состояние может сопровождаться развитием толерантности (привыкания), т. е. необходимости в непрерывном повышении доз соответствующего вещества. У одного и того же индивида может развиться зависимость в отношении нескольких медикаментов.

При развитии зависимости первостепенное значение имеет обстоятельство, чтобы лекарство (яд) вызывало приятные или необыкновенные ощущения, что приводит к желанию, нередко непреодолимому, снова и снова принимать это вещество. Такие свойства лекарств (ядов) лежат в основе самого важного и обязательного элемента зависимости, так называемой психической зависимости.

Некоторые вещества вызывают также и физическую зависимость, то есть состояние адаптации, характеризующееся развитием тяжелых нарушений физического состояния при прекращении приема этого вещества или в том случае, когда его действие нейтрализуется действием какого-либо специфического антагониста. Эти расстройства (абстинентный синдром) характеризуются рядом соматических признаков, характерных для каждого вида вещества. Введение препарата, к которому уже развилась зависимость, или какого-либо другого препарата, обладающего сходным фармакологическим действием, облегчает состояние больного. При постоянном введении соответствующей дозы препарата не наблюдаются явные проявления физической зависимости.

Привыкание или толерантность, третий важный элемент зависимости, выражается в понижении эффекта определенной дозы лекарства (яда) при повторном приеме ее, что вынуждает непрерывно повышать дозы с целью достичь вновь желаемого эффекта. В то же время необходимо подчеркнуть, что, так как имеется много лекарств, в ходе лечения которыми развивается привыкание, но оно не сочетается

ни с физической, ни с психической зависимостью, необходимо строго различать понятие привыкание от понятия зависимость.

Так как, согласно виду лекарства (яда), к которому возникла зависимость, проявляются и различные фармакологические эффекты, всегда следует учитывать, к какой группе принадлежит соответствующее лекарство (яд). Различают 7 типов лекарственной зависимости:

1. Морфиновый тип (характеризуется психической и физической зависимостью и привыканием).

2. Барбитуратно-алкогольный тип (налицо также полная триада — психическая и физическая зависимость и привыкание).

3. Кокаиновый тип (по-видимому, при нем развивается психическая зависимость).

4. Канабисовый тип — к гашишу, марихуане (характеризуется только психической зависимостью, привыкание в настоящем смысле этого слова, видимо, не развивается).

5. Амфетаминовый тип (налицо психическая зависимость и привыкание; существование физической зависимости оспаривается).

6. При типе Khat (Catha edulis Forssk — растение, выращиваемое в Восточной Африке и на Арабском полуострове; активное начало, с химической и фармакологической точки зрения, близкое к амфетамину) — при этом типе отсутствуют как физическая зависимость, так и привыкание.

7. Галлюциногенный тип (развивается привыкание, но абстинентный синдром отсутствует).

Как видно, психическая зависимость имеет центральное значение при развитии лекарственной зависимости и является единственной основной общей чертой для всех видов лекарственной зависимости. Физическая зависимость, с вытекающими из нее абстинентными симптомами при прекращении приема лекарства, несомненно налицо только при морфиновом и барбитуратном типе.

В последние годы наблюдаются новые тенденции в области лекарственной зависимости, которые значительно отличают это массовое, ставшее социальным бедствие для ряда капиталистических стран от классических наркоманий. Все шире современные наркомании распространяются среди молодежи и подростков в возрасте старше 12 лет. Массово используются новые формы злоупотребления лекарствами (групповое применение их, вдыхание, нюхание, внутривенное введение и др.), угрожающе повышается политоксикомания. Резко нарастает алкоголизм во всех возрастных группах. Увеличивается процент женщин-наркоманок.

Массовое употребление гашиша в ряде капиталистических стран не привело к замещению алкоголизма, наоборот, распространение его расширяется, и в настоящее время, как и раньше, алкоголизм остается самой крупной социально-медицинской проблемой в этой области. Число тяжелых алкоголиков в Европе составляет 2% населения.

В качестве факторов, предрасполагающих к лекарственной зависимости, подчеркивают (39) алкоголизм и наркоманию родителей, воспитание юношей вне семьи, но также и чрезмерные заботы родителей о своих детях, что делает их трудно приспосабливающимися к сложным требованиям социальной среды. Считают, что жертвами наркоманий легче становятся индивиды хрупкой конструкции, а также и чрезмерно чув-

ствительные, замкнутые, неуверенные в себе характеры, люди со страховыми переживаниями. Эти индивиды нередко пытаются противодействовать существующему у них чувству малоценности, ставя перед собой сверхкомпенсаторные цели. Однако глубокое несоответствие между поставленными целями и реальными возможностями заставляет этих индивидов быть в состоянии непрерывной эмоциональной напряженности. Конечно, основным фактором, создающим предпосылки для развития лекарственной зависимости, являются глубокие противоречия классового социального строя. Этим объясняется, почему современные средства наркомании в настоящее время подчинили себе миллионы людей, и среди них большой процент молодежи, в капиталистических странах. Немалую роль в этих странах играет также и легкая доступность средств, к которым развивается зависимость. Но это также вытекает из устоев капиталистического общественного строя — прибыли за счет здоровья человека здесь всегда были основным принципом.

По возрасту индивиды, которые становятся зависимыми от лекарств (ядов), могут быть распределены: на группу подростков и юношей (от 12 до 20 лет) и группу взрослых (чаще всего от 25 до 40 лет). В первой группе большую роль играют эмоциональные напряжения, страховые переживания, любопытство, желание испытать что-то новое, неясное и неуверенное будущее. У взрослых существенную роль играют невротические состояния, болевые синдромы, бессонница, которые прокладывают пути для развития лекарственной зависимости.

Лекарственная зависимость развивается при перечисленных предрасполагающих условиях в период усиленной психической нагрузки и страховых переживаний в результате семейных, профессиональных, экономических, социальных и сексуальных затруднений. Пубертатный период играет существенную роль как биологически кризисный период. Вследствие акцелерации современные юноши созревают биологически раньше. Преждевременный пубертатный период приводит юношей в своеобразное психическое состояние, которое нередко ставит их в конфликтные ситуации. Одним из исходов при предлагаемых условиях в капиталистических странах является наркомания. При этом следует учитывать, что не эйфория, как принято считать, а желание избежать мучительного состояния напряженности, угнетающей реальности и перенестись в мир иллюзий, нередко является мотивом злоупотребления лекарствами и ядами, обладающими психотропным действием. Из используемых для этой цели средств наиболее частым является гашиш (по данным исследований в ФРГ и Нью-Йорке — в 80 до 90%).

Приблизительно 30—40% лиц, регулярно использующих гашиш, позднее переходят к другим, более сильно действующим средствам. Эскалация может идти по линии: гашиш → LSD → опиум → героин или гашиш → LSD → амфетамин, или гашиш → амфетамин → героин. Чем раньше возраст начала злоупотребления наркотиками, тем быстрее происходит эскалация.

В тех случаях, когда лекарство, к которому развилась зависимость, вводится в виде инъекций, почти регулярно наблюдаются сопутствующие явления — инъекционные абсцессы на руках (а также и на других частях тела, так как наркоман не выбирает мест для инъекций). Наблюдаются также тяжелые тромбофлебиты, сепсис с эндокардитами и абсцессы

печени. Почти у 20% наркоманов, которые систематически применяют аутоинъекции, развиваются и инфекционные гепатиты с плохим прогнозом. Около 10% их переходит в хронический гепатит или цирроз печени.

У лиц с развившейся лекарственной зависимостью наблюдается пониженная умственная трудоспособность, плохая успеваемость.

К лицам с лекарственной зависимостью следует относиться как к больным. В ряде стран, где лекарственная зависимость переросла в большую социальную проблему, раскрыты особые клиники с небольшими закрытыми отделениями, в которых проводятся комплексные мероприятия для дезинтоксикации и отвыкания. Для этой цели необходимы специально подготовленные бригады врачей, психологов, социологов, методистов по трудовой терапии, лечебной физкультуре и др.

Для преодоления явлений психической зависимости у большинства людей с лекарственной зависимостью, которые после прекращения приема вещества, к которому у них развилась зависимость, впадают в состояние мучительной напряженности, беспокойства, страховых переживаний, бессонницы, необходимо проводить противостраховое лечение невролептическими средствами: у лиц с фенаминовой зависимостью — применять антидепрессанты. Явно интоксицированных больных необходимо подвергать и дезинтоксикационной терапии, вводя внутривенно, путем капельной инфузии, витамины, глюкозу, левулозу и др.

После окончания стационарного лечения необходима длительная реабилитация, которая позволит больному постепенно возвратиться к нормальной жизни. Главное — научить больного преодолевать трудности повседневной жизни без лекарств и ядов.

К сожалению, даже при систематическом проведении лечения и реабилитации и при обеспечении дальнейшего ухода прогноз для молодежи неблагоприятен, так как у 60% из них вновь, спустя некоторое время, развивается тот или иной вид лекарственной зависимости.

ВОЗДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВ КАК ПАТОГЕННОГО ФАКТОРА НА ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ КОМПОНЕНТЫ ТКАНЕЙ

Исследуя механизмы фармакологического действия на клеточном уровне, не следует забывать, что телесные ткани состоят в значительной степени из неклеточных компонентов. Так как метаболизм происходит главным образом в клетках, логично предполагать, что первичным местом действия фармакологических агентов является клетка. Независимо от этого, однако, не следует пренебрегать теми влияниями лекарств, которые направлены на внеклеточные элементы тела. Богатая терапевтическая практика свидетельствует против такой ограниченности интересов: многие болезни, обусловленные патологическими изменениями преимущественно внеклеточной ткани, очень хорошо поддаются лечению лекарствами.

Наряду с положительными терапевтическими эффектами, в терапевтической практике известен ряд случаев, когда под влиянием воздействия определенного медикамента на внеклеточные тканевые компоненты возникают патологические состояния. Например, при продолжительном применении антибиотиков, гепарина и др. интима венозных сосудов утолщается вследствие разрастания соединительной ткани, богатой коллаге-

ном, то есть развивается флебосклероз. Такие заболевания, как: диссеминированная красная волчанка, ревматоидный артрит, узловатый полиартериит, склеродермия, обобщаемые под названием «диффузные коллагенозы», могут развиться и под влиянием лекарственных средств (гидразинофталазины, сульфаниламиды, препараты йода, пенициллин, фенилбутазон и др.).

В 1968 г. было описано заболевание ретроперитонеальный фиброз (болезнь Ормонда) после применения метисергида. По-видимому, это заболевание может возникнуть под влиянием ряда агентов — хронических инфекций, интоксикаций, механического раздражения и др. Важно то, что у больных налицо своеобразная склонность к прогрессирующему фиброзу, аллергической диспозиции и др. Существует тенденция включить ретроперитонеальный фиброз в группу коллагеновых заболеваний.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ АНТИМИКРОБНОГО И ИММУНОСУПРЕССИВНОГО ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВ

Побочные явления, возникающие при применении антимикробных средств, особенно антибиотиков, наблюдаются очень часто. Не будем подробно останавливаться на этих частных вопросах. Опишем только некоторые более особые случаи.

Известно, что различные противоинфекционные средства проходят через плаценту. Имеются сообщения, что при хроническом лечении беременных стрептомицином может наступить стойкое повреждение слуха плода. Наблюдали, что тетрациклины вызывают изменения окраски зубов новорожденных, а также что они являются причиной врожденной катаракты. С другой стороны, известно, что антибиотики широкого спектра действия при нарушении нормальной бактериальной флоры в организме могут выборочно стимулировать рост некоторых патогенных микроорганизмов. Среди часто развивающихся суперинфекций при лечении антибиотиками можно перечислить такие, которые вызваны бактериями (стафилококки, псевдомонас, фузобактерии и туберкулезные микобактерии), грибками (аспергиллус, кандида, нокардия и фикомицеты), вирусами (цетомегаловирус, зостер вирус) и даже простейшими (пневмоцисты).

В последние годы чрезвычайно возрос интерес к иммуносупрессивным лекарствам. Известны более 100 лекарств, обладающих иммуносупрессивной активностью при одном или нескольких видах иммунологических реакций (продукция антител, замедленные гиперсенситивные реакции, отторжение кожных гомотрансплантатов и пересаженных почек, аутоиммунные реакции и др.). На эти взаимосвязанные иммунные ответы влияют иммуносупрессивные лекарства, причем их относительная чувствительность к различным лекарствам может варьировать. Большинство иммуносупрессивных лекарств прежде всего применялись при химиотерапии злокачественных новообразований, особенно для лечения лейкозов. Однако очень велико число и очень серьезны нежелательные эффекты относящихся к этой группе лекарств.

Так, кортикостероиды (преднизон и преднизолон), чаще всего применяемые в клинической практике как иммуносупрессанты (ввиду спо-

собности их вызывать инволюцию лимфоидных тканей), очень часто обусловливают пониженную устойчивость к инфекциям, появление глюкозурии, синдром Кушинга, остеопороз, задержку воды и солей, пептическое изъязвление и кровоточивость. Антагонисты фолиевой кислоты (аметоптерин и др.), как аналоги фолиевой кислоты, блокируют редуктазу фолиевой кислоты, в результате чего появляются дефекты в синтезе пуринов (ингибиция синтеза ДНК и нарушение деления клеток). При применении антагонистов фолиевой кислоты наблюдаются следующие нежелательные эффекты: угнетение продукции клеток в костном мозге, вызывающее лейкопению и тромбоцитопению; изъязвления слизистой оболочки кишечника и рта. Понижается устойчивость и иммунологическая реактивность к бактериальным инфекциям. Аналоги пиримидина (5-фторурацил и др.) вызывают язвы желудочно-кишечного тракта, тромбоцитопению, кровоточивость, дерматиты, облысение и др. Частыми нежелательными эффектами при лечении пуриновыми аналогами [6-меркаптопурин и азатиоприн (имуран)] являются: угнетение деятельности костного мозга, поражение слизистой кишечника, опасность развития септицемии при длительном применении, легочные инфекции и цитомегалия. Гепатит и холостатическая желтуха — другое серьезное токсическое проявление, нередко роковое для больных, применявших эти лекарства в течение длительного срока. Алкилирующие агенты (нитроген мустар, циклофосфамид) подавляют деятельность костного мозга, вызывают поражение слизистой оболочки кишечника, алопецию, гепатит и стерильный геморрагический цистит. Из иммуносупрессивных антибиотиков используют актиномицин С. При его применении наблюдаются побочные явления, как: лейкопения, язвы в полости рта и кишечника, алопеция, кожные сыпи. Митомицин С сильно токсичен. Антилимфоцитарные антисыворотки представляют одни из наиболее мощных иммуносупрессивных агентов. Они образуются после введения гетерологных лимфоидных тканей кроликам или другим подопытным животным. Иммуносупрессивные эффекты антилимфоцитарных антисывороток связаны с лимфопенией. Существенных побочных эффектов при их применении до сих пор не описано.

Вообще об иммуносупрессивных лекарствах можно сказать, что они обладают слабой специфичностью и высокой токсичностью (их эффективная доза очень близка к токсической). Независимо от их высокой токсичности, однако, эти средства продлили жизнь тысячам больным.

СВОЙСТВЕННЫЕ ЛЕКАРСТВАМ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА МЕТАБОЛИЗМ И КИНЕТИКУ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ПРОДУКТОВ КАК ПРИЧИНА НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЭФФЕКТОВ В ОПРЕДЕЛЕННЫХ УСЛОВИЯХ

В последние годы фармакологии удалось проникнуть в интимные механизмы действия ряда лекарств, особенно таких, которые вызывают освобождение временно недействующих (вследствие депонирования) активных продуктов (гормоны, медиаторы, метаболиты), а в других случаях — вызывающих облегчение или затруднение накопления этих полученных в результате биосинтеза в организме активных веществ. Особенно инте-

ресны те лекарства, которые воздействуют на кинетику биологически активных моноаминов. Интересны взаимодействия моноаминоксидазных ингибиторов (МАО-ингибиторов) с другими лекарствами и с некоторыми пищевыми продуктами (22, 28, 65, 67). Значение этого вопроса стало очевидным, когда было сообщено о 38 случаях кровоизлияний в мозг и 21 смертном случае среди больных, принимавших эти лекарства (20). Некоторые из эффектов МАО-ингибиторов при комбинированном применении их с другими лекарствами объясняются тем, что они вызывают скопление моноаминов в различных тканях. Такова причина, например, обратного развития резерпинового синдрома у подопытных животных и усиление фармакологического действия моноаминсв. Субстраты МАО, как: допамин, тирамин и др., вызывают усиленные и продленные эффекты у леченных МАО-ингибиторами больных. Это отчасти объясняется нарушенным метаболизмом циркулирующих аминов. Кроме того установлено, что угнетение моноаминоксидазы в кишечнике и печени сильно повышается резорбцией тирамина из некоторых видов сыра и других продуктов питания. Кроме брынзы, при потреблении, также и некоторых видов вина и пива, конских бобов, бананов, крапивы, арахиса и др., в которых содержатся прекурсоры биогенных аминов (тирамин, тирозин, триптофан), или сами биогенные амины (норадреналин, серотонин), могут наступить невротоксические явления: гипертонические кризы, менингеальные симптомы, головная боль, потливость, дурнота, рвота, кровоизлияния в мозг, а даже и смерть (72). Этим объясняется, что безвредные в иных случаях количества тирамина у больных, леченных МАО-ингибиторами, могут вызвать тяжелые реакции.

Опасные фармакологические взаимодействия могут наступить также между МАО-ингибиторами и веществами, освобождающими моноамины (резерпин) или представляющими собой аминные прекурсоры (например, l-дофа). Эффекты лекарственных средств, сенсибилизирующих адренергические и триптаминергические рецепторы к воздействию моноаминов, какими, например, являются имипраминоподобные препараты, также могут быть сильно потенцированы МАО-ингибиторами.

С клинической точки зрения наиболее серьезными осложнениями при одновременном применении МАО-ингибиторов и симпатомиметических средств являются гипертензивные кризы. Описывается большое число тяжелых инцидентов после внутривенного введения терапевтических доз амфетамина у больных, леченных МАО-ингибиторами. Противопоказано сочетание МАО-ингибиторов с адреналином, норадреналином, эфедрином, нео-синефрином (мезатоном), корамином, амфетамином и с большинством анорексигенных средств.

Гипертензивные кризы, возникшие после применения симпатомиметических средств у леченных МАО-ингибиторами больных, можно с большим успехом лечить альфа-адренергическими блокерами (например, фентоламином). Наступившие сердечные аритмии, вероятно вызванные возбуждением бета-адренергических рецепторов, можно лечить бета-адренергическими блокаторами (например, пропранололом). Известно, что естественные биологические функции эндогенных гистамина и серотонина также можно потенцировать МАО-ингибиторами. По такому механизму МАО-ингибиторы могут вызвать бронхиальную астму.

МАО-ингибиторы потенцируют эффекты также многих других фармакологических средств. Так, например, они усиливают угнетающие ц.н.с. эффекты наркотиков, хлоралгидрата, потенцируют действие антипаркинсоновых средств, усиливают возбуждающее действие кокаина, гипогликемический эффект инсулина. При применении их в сочетании с наркотическими анальгетиками (морфин, лидол, пальфиум) наблюдали возбуждение, кому, гипертермию (43). Сочетание МАО-ингибиторов с некоторыми гипотензивными средствами (резерпин, барбитураты, производные фенотиазина) может привести к тяжелому коллапсу. Рекомендуют воздерживаться от применения сочетания МАО-ингибиторов с кортикостероидами, антабусом, изониазидом, метисергидом. Считают, что влияние МАО-ингибиторов на эффекты столь большого числа самых разнообразных по их воздействию фармакологических агентов объясняется свойством этих препаратов действовать в качестве полиэнзимных ингибиторов. Этим обусловливается недостаточность биотрансформации ряда фармакологических веществ, что приводит к потенцированию и удлинению срока их эффектов.

РОЛЬ ЭКЗОГЕННЫХ ФАКТОРОВ — ПРИЧИНА НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЭФФЕКТОВ ЛЕКАРСТВ

РЕЖИМ ПИТАНИЯ И ОТРАВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВАМИ

Область исследования влияния пищи как химического фактора на организм очень обширна, ввиду того, что ее компоненты могут обладать фармакологическим действием или вызывать токсическое воздействие, которое может длиться в течение всей жизни данного индивида. Одновременное наличие и прибавление дополнительных материалов в процессе приготовления и кулинарной обработки пищевых продуктов создает новые проблемы. На эффекты компонентов пищи могут оказывать влияние такие факторы, как болезни, врожденные нарушения метаболизма, аллергия или индивидуальная непереносимость.

В этой области возникают следующие более важные проблемы: а) пищевая аллергия; б) патогенетическая роль продуктов питания растительного происхождения, как, например, продуктов, содержащих струмигенные факторы, микотоксины и др.; в) патогенетическая роль продуктов питания животного происхождения, например, компонентов пищевых продуктов животного происхождения, играющих роль в генезе атеросклероза, в карциногенезе и др.; г) патогенетическая роль пищевых продуктов животно-морского происхождения, например, сакситоксина мидий; д) патогенетическая роль пищевых приправ, антибиотиков, окрашивающих и ароматизирующих веществ, сахаров, нитритов; е) патогенетическая роль загрязнения продуктов питания канцерогенами, микотоксинами, пестицидами, радионуклидами, веществами, находящимися в контейнерах для пищи; ж) взаимодействие между питательными продуктами и лекарствами как потенциальный патогенетический фактор.

Отражение диеты на лекарственную активность, в общем, не рассматривают как особо серьезную проблему при лекарственной терапии, какой является проблема взаимодействия между лекарствами. Но в настоящее время уже имеется достаточно, преимущественно эмпирически полученного материала, указывающего на то, что режим питания может существенно повлиять на эффекты лекарства, включительно вплоть до изменения качества этих эффектов.

Одной из наиболее драматических иллюстраций проблемы взаимодействия между пищевыми продуктами и лекарствами являются описанные выше примеры зависимости эффектов МАО-ингибиторов от тех или иных нормальных компонентов пищи.

Существенное значение имеет тот факт, принимаются ли сульфаниламиды с пищей или без пищи. Исследования, проведенные с сульфизоксазолом, показали, что при приеме его вместе с пищей замедляется резорбция лекарства таким образом, что самый высокий уровень его в крови понижается на 20%, хотя общее количество выделенного за 24 часа лекарства остается тем же (44). В первые 20 минут уровень салицилата в сыворотке крови на 50% ниже при приеме аспирина во время еды, чем его уровень при приеме аспирина натощак.

Особое значение для концентрации лекарств в плазме крови имеет состав потребленной пищи. Гризеофульвин, например, достигает различных концентраций в плазме в зависимости от количества липидов в пище больных. В отношении более 20 лекарств сегодня известно, что употребление алкоголя вместе с ними приводит к изменениям резорбции, метаболизма и действия этих медикаментов. Сюда относятся антигипертензивные, антистенокардические средства, антикоагулянты, МАО-ингибиторы, производные фенотиазина, успокаивающие, снотворные, антигистаминовые препараты, некоторые антибактериальные лекарства и др. (по 52).

Сообщают, что токсичность барбитуратов повышается более чем на 50%, когда их принимают одновременно с алкоголем. Тяжесть симптомов при применении этанол-барбитуратовой комбинации гораздо выше, если во время ее приема потребляют крепкие алкогольные напитки. У больных диабетом, принимающих толбутамид вместе с алкоголем, эффект лекарства слабее. Биологическая полужизнь толбутамида понижается более чем вдвое у алкоголиков. Круговорот аскорбиновой кислоты повышается более 4 раз при введении фенобарбитала и более 8 раз — при введении хлоретона.

Витамин К (как лекарство или в составе пищи), как известно, интерферирует с антикоагулянтной терапией. Резкое повышение и резкое понижение протромбинового времени наблюдаются у больных, леченных антикоагулянтами, в зависимости от того, каково содержание витамина К в рационе — низкое или высокое. Ряд авторов отмечает, что листовые овощи вносят в организм человека гораздо больше витамина К, чем его образуется при бактериальном синтезе в кишечнике, вот почему они могут иметь значение при длительной антикоагулянтной терапии.

При любом взаимодействии пищевых продуктов с лекарствами существенный фактор представляют индивидуальные вариации. Для обобщения данных о взаимодействии пищевых продуктов и лекарств приводится следующая таблица (по Place и соавт.; 52).

Пищевые продукты и лекарства, между которыми установлены взаимодействия

Брынза, печень и содержащие прессорные амины виды пищи	МАО-ингибиторы.
Молочные продукты	тетрациклины, витамин D.
Жиры	гризеофульвин, неомицин.
Листовые овощи — вит. К	антикоагулянты.
Алкоголь	депрессанты, оральные, гипогликемизирующие, антиангинозные средства, антибиотики, антикоагулянты, антигистаминовые, антигипертензивные средства.
Витамин С	пентобарбитал, прокаин, зоксазоламин.
Витамин B_{12}	колхицин.
Фолиева кислота	оральные противозачаточные средства, дифенилгидантоин, метотрексат.

Голодание также играет роль фактора, оказывающего влияние на лекарства. Оно может существенным образом отразиться прежде всего на вызванной химическими и фармакологическими веществами микросомной энзимной индукции и отсюда на эффектах принимаемых лекарств. Чаще всего голодание вызывает угнетение энзимного метаболизма лекарств. В условиях белкового голодания, даже при введении больших количеств витаминов, могут возникнуть гипо- и даже авитаминозы. Объяснение этого факта видно в роли витаминов в синтезе Ко-энзимов. Ввиду того, что недостаток белков влечет за собой глубокие нарушения биосинтеза протеиновой части энзимного аппарата, то какие бы количества витаминов ни вносились в организм, соответствующие энзимы не могут быть биосинтезированы, что внешне выражается симптомами того или иного гиповитаминоза.

ОКРУЖАЮЩАЯ СРЕДА КАК АКТИВНЫЙ ФАКТОР, СОДЕЙСТВУЮЩИЙ ВОЗНИКНОВЕНИЮ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЭФФЕКТОВ ЛЕКАРСТВ

Факторы внешней среды могут оказать существенное влияние на эффекты лекарств. Влияние осуществляется в двух основных направлениях. Изменяя в том или ином направлении процессы обмена в организме и лежащие в их основе энзимные системы, изменяющаяся окружающая среда оказывает влияние на кинетику лекарств. С другой стороны, посредством вызванных изменений в функциональном состоянии нервной и других физиологических систем окружающая среда влияет на реактивность организма, в результате чего наступают изменения фармакодинамики лекарств. Суточный и сезонный ритм, атмосферные и климатические влияния, химические загрязнения среды — результат деятельности промышленных предприятий, моторного транспорта, использования химических средств растительной защиты, социальные факторы, — все это отражается на реактивности организма, в самом широком смысле этого понятия, и, естественно, не может не повлиять и на эффекты лекарств.

Например, больные, жители городских районов нуждаются в статистически достоверных более высоких количествах анальгетика пентазоцина для поддержания наркоза двуазотной окисью и релаксантов, чем больные в сельских районах (38). Экспериментальные данные дают основание считать, что причиной этого является ускоренный метаболизм пентазоцина, по-видимому, вследствие энзимной индукции, обусловленной вдыханием неидентифицированных продуктов, загрязняющих атмосферу городов.

По-видимому, очень существенную роль для эффектов лекарств играет биологическая ритмичность. Ритмичные жизненные проявлени , обусловленные эндогенными или экзогенными факторами, вызывают существенные изменения функций. Характеристика ритма определяется его частотой. В природе наблюдаются ритмы различной частоты. Считают, что ритмы высокой частоты (например, акционные потенциалы) определяются чисто эндогенно. Такая ритмичность функций, несомненно, будет отражаться на действии лекарств — для разных лекарств различным способом.

Имеется уже много фактов из области как экспериментальной, так и клинической медицины, показывающих, что даже при вполне постоянных, идеальных условиях опыта в разные сезоны года наблюдаются такие колебания в эффектах некоторых лекарств, которые уже не могут быть объяснены хорошо известными биологическими вариациями экспериментального материала. Например, O. Selisko и соавт. (63) установили, что токсичность крезоловых производных летом более чем на 100% выше их токсичности зимой. Также и при определении токсичности никотинового битартрата (опыты с крысами) летом была обнаружена более высокая токсичность (64).

Обусловленные сезонами различия LD_{50} натриевой соли этилен-диаминтетрауксусной кислоты (Na_2EDTA) наблюдал H. Bekemeier (18), проводя опыты с мышами. Самые низкие величины были обнаружены весной, самые высокие — летом и осенью. Описываются детерминированные сезонами вариации в устойчивости крыс к анафилактическому шоковому действию лошадиной сыворотки и коклюшной вакцины (12). Летом, с июня по сентябрь, крысы были относительно устойчивыми к анафилактическому шоковому действию — смертность была отмечена только в 14%, тогда как в другие месяцы она нарастала до 71—92%.

Давно известны большие сезонные колебания в токсичности сердечноактивных глюкозидов у некоторых видов животных. Так, например, для лягушки различия для июля и ноября оказываются порядка 100%. Согласно S. Rosenkranz (56) и E. Rothlin (58), максимальная разница между февралем и июлем достигает даже 250%. Большие сезонные различия установлены и в чувствительности к глюкозидам наперстянки у голубей, крыс, кошек.

F. V. Selecký и соавт. (62) в течение четырех лет исследовали колебания и токсичность строфантина-G в опытах на морских свинках и установили выраженную устойчивость в течение периода с мая по октябрь. Токсичность строфантина в период с ноября по март была в 2—3 раза выше, чем в летние месяцы. Исследуя влияние различных биометеорологических факторов, F. V. Selecky и соавт. установили прямую зависимость кардиотоксичности от температуры и продолжительности действия

солнечного света — чем выше температура окружающего воздуха и чем больше продолжительность действия солнечных лучей, тем ниже токсичность строфантина. Наряду с этим, авторы не устанавливают статистически достоверной зависимости токсичности строфантина от влажности воздуха и атмосферного давления. Несмотря на то, однако, что зависимость токсичности от атмосферного давления не установлена, F. V. Selecký и соавт. наблюдали явное понижение токсичности строфантина при введении его после того, как в течение трех дней погода была плохой, с грозовыми дождями. Половые различия, а также и различия режимов питания не отражаются на токсичности строфантина.

A. Jori и соавт. (71) изучали влияние ритма и продолжительности освещения на метаболизм лекарств в печени.

В условиях нормального освещения (с 6,30 час. утра до 6,30 час. вечера) установлена наиболее низкая активность микросомных энзимов печени в интервале от 10 до 14 час. При смене периодов света и темноты наблюдается зеркальное изображение этого ритма в метаболизме лекарств. Уровень кортикостерона в плазме повышается с 6 час. утра до 6 час. вечера у крыс, находящихся в это время на свету, и понижается в те же часы суток при обратном цикле освещения.

Другие авторы наблюдали, что содержание крыс в условиях постоянного освещения приводит к прекращению ритмичности метаболизма в печени и к стабилизации энзимной активности на низком уровне. Наоборот, когда животных держат постоянно в темноте, у них наблюдается стойкий высокий уровень метаболитной активности. Искусственная смена последовательности дня и ночи в смысле освещения вызывала полное изменение ритма метаболитов всех исследованных веществ в обратном порядке.

Исследованиями A. Jori и соавт. также доказано, что суточные колебания эндогенных уровней кортикостерона в плазме крови крыс могут изменяться при смене периодов освещения и темноты. Другие авторы наблюдали прекращение суточного ритма лекарственного метаболизма у предварително адреналэктомированных крыс или при поддержании у них постоянного уровня кортикостерона в крови. Это говорит о том, что надпочечники посредством секреции кортикостерона могут участвовать в регулировании суточной ритмики метаболизма лекарств. Однако нельзя исключить также возможность контролирования зависимой от света микросомной энзимной активности от более центральных гормональных факторов. Подчеркивается роль, которую может играть гипоталамо-гипофизо-адренальная ось, ритм продукции пинеального мелатонина, каки активность половых гормонов, регулирующая роль которых в лекарственном метаболизме известна.

В некоторых странах Африки, Азии и Америки, где дуют сильные сухие горячие ветры, многие люди страдают от депрессии, головной боли, обострения болезней дыхательных органов. Уточнены несколько клинических синдромов, являющихся хроническими реакциями на действие сухих горячих ветров. Катехоламиновый дефицит (синдром истощения). При этом синдроме люди страдают от гипотонии, апатии, депрессии, утомления, дезориентировки, атаксии, неуверенности. С каждым годом они углубляются. 2. Гиперпродукция серотонина (иритационный синдром). При этом синдроме люди жалуются

на бессонницу, возбуждение, напряжение, мигрень, сопровождающуюся рвотами и тошнотой, амблиопию или скотому, у них обнаруживают сердцебиение или боль в области сердца, одышку, вазомоторный ринит, конъюнктивиты, ларингиты, фарингиты, гиперперистальтику и поносы, полиурию, тремор и головокружение. 3. Адренокортикальная дисфункция и др. Соответственно типу синдрома определяется и терапевтический план: МАО-ингибиторы — при недостатке катехоламинов; серотониновые антагонисты — при повышенной продукции серотонина и др. Ясно, что в этих условиях создается определенная почва, на которой реакция организма к различным медикаментам будет значительно отличаться от реакции в обыкновенных условиях.

Потребности современной жизни в последние годы заставляют все более системно изучать действие лекарств при гипо- и гипербарных условиях. В эксперименте при гипобарных условиях установлено, что гексобарбитал вызывает более продолжительный сон. Известно, что для нормального метаболизма в живой клетке важно определенное кислородное давление. В митохондриях млекопитающих нормальное кислородное давление варьирует между 1 и 10 мм рт. ст. При нарушении давления кислорода в тканях наступает гипоксия тканей. Понижение артериального кислородного давления или уменьшение кислорода в гемоглобине приводит к низкому содержанию кислорода в крови, а отсюда и в тканях. Коррекция низкого кислородного содержания в крови может происходить либо при помощи гемоглобина, либо путем повышения концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе. Гипербарное насыщение кислородом или введение кислорода под давлением является ценным методом прекращения гипоксии тканей. Так как гипербарное насыщение кислородом проводится всегда на фоне патологических условий в тканях и так как оно само в значительной степени изменяет их состояние, то вполне ясно, что создается ряд предпосылок к изменению эффекта лекарств, применяемых на этом фоне. Так, например, при вливании некоторых сосудорасширяющих веществ в периферическое кровообращение нормальных индивидов и больных с ишемической васкулярной болезнью во время обычного и гипербарного введения кислорода устанавливают, что 25 мг вводимого таким способом толазолина вызывают повышение кровотока у обеих групп людей. Сосудосуживающий эффект также отмечают при последующем введении кислорода, но кровоток не уменьшается до уровня перед введением кислорода. Очевидно, наиболее подходящим фармакологическим агентом будет тот, который вызывет начальное повышение кровотока, но впоследствии сможет полностью противодействовать эффекту кислорода. Несомненным следствием этого будет существенное повышение притока кислорода к периферическим тканям.

ЛЕКАРСТВА И ОБЩЕСТВО

Последние несколько десятилетий характеризуются исключительно крупными достижениями фармакологии. Оформились совершенно новые разделы для антибиотиков, сульфаниламидов, психофармакологических средств, антикоагулянтов, цитостатических, лучезащитных средств, мио-

релаксантов и пр. В общем, фармакология играет и продолжает играть важную роль в происходящем на наших глазах основном преобразовании патологии человека.

Благодаря более углубленному прониканию в механизмы действия различных фармакологических средств были уточнены, а в ряде случаях и значительно расширены показания к их применению.

Замечательный прогресс фармакологии как науки поставил на повестку дня ряд новых проблем. Расширение показаний к применению фармакологических средств, как и синтез целых классов новых лекарственных средств, помимо всего остального, привели к тому, что результаты их применения вышли за рамки интересов специальной фармакотерапии, приобретая в некоторых случаях значение фактора большого социального смысла (5).

В общих чертах, в этом направлении становятся актуальными две группы вопросов.

С одной стороны, благодаря все большему расширению возможностей массового применения новых, исключительно эффективных фармакологических средств для лечения и профилактики широко распространенных заболеваний фармакология все больше оформляется и как профилактическая дисциплина.

С другой стороны, широкое применение некоторых групп фармакологических средств обусловливает все большую актуальность проблемы о значении, которое могут иметь последствия влияния этих средств на большие контингенты людей. Так, например, благодаря ряду организационных мер и той решающей роли, которую сыграли предоставленные фармакологией новые эффективные средства уничтожения переносчиков малярийного плазмодия и для лечения заболевших малярией, во многих странах в основных линиях была решена проблема ликвидации малярии.

Наряду с рядом основных и гигиенических мероприятий, чрезвычайно важную роль в успешной борьбе с туберкулезом сыграли и продолжают играть противотуберкулезные лекарственные средства.

Обогащение терапии новыми, сочетающими в себе высокую химиотерапевтическую активность и вызывающими все меньше побочных и токсических эффектов средствами, как: сульфаниламиды, антибиотики и другие химиотерапевтики, привело к резкому повышению терапевтических возможностей для борьбы с различными стрептококковыми, стафилококковыми, пневмококковыми, менингококковыми, колибактериозом и другими инфекциями, являющимися, ввиду их массового распространения, настоящими социальными проблемами.

С социальной точки зрения весьма важен вопрос о возможностях, которые предоставляет фармакология, для контролирования эволюции ряда массовых заболеваний, как гипертония, инфаркт миокарда и др. Открытые в течение последних 15—20 лет новые гипотензивные средства резко расширили возможности терапевта контролировать давление крови, сыграли очень важную роль в предотвращении тяжелых, нередко роковых осложнений гипертонии. Коронарорасширяющие средства, созданные в последние годы на принципиально новой основе, также сыграли и продолжают играть очень важную роль в терапевтической практике. А это значит — продление на многие годы жизни тысячам больных, обес-

печение трудоспособности сотен тысяч больных, находящихся в расцвете своих творческих сил.

Благодаря пенициллиновой профилактике ревматических приступов удалось овладеть в значительной степени эволюцией патологического процесса, тысячи больных ревматизмом избежали инвалидности. Антикоагулянты во многих случаях дали возможность избежать развития тромбоэмболического процесса и его осложнений.

Наряду с отмеченными в последние 3—4 десятилетия замечательными успехами в области фармакотерапии и фармакопрофилактики, значение побочных явлений лекарств также превратилось в социальную проблему. Нежелательные эффекты современных фармакотерапевтических средств вызывают ряд вопросов. Например, одним из наиболее частых нежелательных последствий лечения антибиотиками, получивших настоящее социальное значение, является развитие устойчивых патогенных микроорганизмов, которые становятся причиной массовых инфекционных заболеваний, в отношении которых широко применяемые высокоактивные антибиотики в целом ряде случаев оказываются э - фективными.

Некоторые из побочных эффектов психотропных средств (главным образом невролептиков — явления угнетения эмоциональной сферы, психическая инертность, безразличие, пониженная трудоспособность и др.) приобретают настоящее социальное значение, так как встречаются у больших контингентов людей.

Вопрос о лекарственной зависимости (наркоманиях), в широком смысле этого понятия, приобретает исключительную актуальность. Первое место занимает злоупотребление лекарствами, действующими на психику (особенно большое значение приобретает массовое применение амфетаминов, транквилизаторов и др.). Все это заставляет правительства отдельных государств установить строгий контроль за всеми новыми фармакологическими средствами, обладающими психотропным эффектом. В этом отношении ВОЗ внесла ряд рекомендаций и изготвила соответствующие материалы.

Настоящей социальной проблемой стали опасности, обусловленные применением некоторых лекарственных средств беременными, для плода, т. е. вопросы тератогенного действия лекарств.

В заключение, однако, необходимо подчеркнуть, что отрицательными социальными отражениями, вызванными прогрессом фармакологии, можно овладеть в большей их части. Прежде всего важно подчеркнуть, что каждое новое фармакологическое средство необходимо изучить экспериментально как можно более углубленно, более подробно, в особенности в отношении его токсичности. С другой стороны, необходимо резко улучшить клиническое испытание каждого нового лекарства. Лечение сильнодействующими лекарствами следует проводить только под строгим врачебным контролем. Применение каждого лекарства сопряжено с большим или меньшим риском, и именно поэтому врач должен хорошо знать те опасности, которые кроет в себе применение того или иного лекарственного средства, чтобы иметь возможность определить насколько оправдано подвергать больного риску.

Приведенные опасности, вытекающие из нежелательных действий современных сильно активных лекарств, ни в коем случае нельзя исполь-

зовать как аргумент против современной фармакотерапии. Они обязывают не только хорошо знать их, но знать и условия, благоприятствующие их возникновению, и, избегая или устраняя их, следовать по пути действительно рациональной, в настоящем смысле этого слова, фармакотерапии.

РОЛЬ ЭНДОГЕННЫХ ФАКТОРОВ В ФОРМИРОВАНИИ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЭФФЕКТОВ ЛЕКАРСТВ

ПОЛОВО ДЕТЕРМИНИРОВАННЫЕ ОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

В последнее время придают определенное значение полово детерминированным особенностям при различных эффектах лекарств. Известно, например, что фармакологическая активность лекарств у крыс самок нередко более продолжительная и токсичность их выражена значительнее, чем у самцов; это различие отдают за счет более быстрого метаболизма лекарств микросомными энзимами печени крыс самцов. Такая повышенная энзимная активность у крыс самцов обусловлена половыми гормонами, так как она появляется в период полового созревания, исчезает при кастрации и может снова индуцироваться у крыс самок при введении андрогенов. Половое различие лекарственного метаболизма у крыс разного пола зависит от природы лекарства. Так, например, такие половые различия наблюдаются при алифатическом гидроксилировании гексобарбитала и пентобарбитала и при N-деметилировании аминопирина и морфина, но не наблюдаются при ароматическом гидроксилировании зоксазоламина или анилина. Это, по-видимому, обусловлено половыми различиями в цитохромах, катализирующих гидроксилирование, происходящее в микросомах.

У крыс самцов выводится большая часть (70%) введенной дозы красителя тетразина с мочой и только около 17% — с желчью, тогда как у самок с мочой выделяется только 45% дозы красителя, а с желчью — 40%. И это различие, видимо определяется гормональным механизмом, так как его можно устранить, вводя крысам самкам тестостерон (по Hirom и соавт., 35).

Следует отметить, однако, что пока еще нет точных данных о полово детерминированных различиях в кинетике лекарств у человека.

ОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ВОЗРАСТОМ

Из клинической практики известно, что реактивность молодых организмов к разным лекарствам зачастую отличается от реактивности у взрослых организмов. Причины своеобразного способа реагирования молодых организмов могут быть очень разнообразными. Как биохимические и физиологические процессы, так и морфологические структуры в мо-

лодом организме имеют ряд качественных различий по сравнению с взрослым организмом. В раннем возрасте постоянство внутренней среды все еще не достигло полного развития и устойчивости; функции высших отделов центральной нервной системы также еще не развиты полностью; барьерные механизмы еще не совершенны; многие энзимные системы сильно изменяют свою активность в раннем возрасте. Например, после применения ацетанилида у новорожденных и детей более старшего возраста в результате измерения уровня N-ацетилпарааминофенола и его глюкуронида в плазме устанавливается, что окисление и конъюгация у новорожденных детей происходят очень медленно.

Низкой активностью микросомных энзимов печени объясняется тот факт, почему молодой организм очень трудно освобождается от различных лекарств, что противоречит присущей ему живости обменных процессов. Неспособность глюкуронизировать объясняет высокую токсичность хлорамфеникола, морфина и ряда других лекарств в грудном возрасте. Обстоятельство, что микросомные энзимы печени совершенствуются в процессе роста организма, позволяет разобраться в некоторых, на первый взгляд парадоксальных, фактах. Например, известно, что у детей высокая толерантность к барбитуратам, обладающим снотворным, т. е. продолжительным действием, а вместе с тем они очень чувствительны к барбитуратовым наркотикам, т. е. к барбитуратам непродолжительного действия. Эти факты можно объяснить тем, что освобождение организма от барбитуратов продолжительного действия (люминал, веронал) происходит в основном вследствие выведения их из почек в неизменном виде, тогда как обезвреживание барбитуратов непродолжительного действия (гексобарбитал-натрий, тиопентал) происходит путем гидроксилирования их энзимами микросом печени. Следует избегать лечения новорожденных сульфаниламидами, салицилатами и другими лекарствами, которые легко связываются с плазменными белками, так как замещение билирубина в месте его связывания с протеинами и переход его в мозг может вызвать тяжелую ядерную желтуху новорожденных.

Наряду с отсуствием или недостаточностью энзимов, вызывающих метаболизм лекарств, существенную роль в более высокой чувствительности молодых организмов к лекарствам и ядовитым веществам играют и другие факторы, как: недостаточная функция почек, различия в кишечной флоре и др.

Дети грудного и младшего возраста имеют больший относительный объем для распределения некоторых фармакологических веществ, в частности для распределения антибиотиков и химиотерапевтических препаратов. Относительная часть внеклеточного пространства по сравнению с общей телесной массой у новорожденных и грудных детей гораздо больше, чем у взрослых. Определенную роль в возрастных различиях эффектов лекарств играет и более высокая проницаемость гемато-энцефалического барьера. Ткани новорожденного и молодого организма нередко обнаруживают более высокую чувствительность к лекарствам и ядам. Центральная нервная система ребенка, особенно грудного, более чувствительна к различным лекарствам. Известно, что ряд лекарств, принимаемых кормящими матерями, переходят с молоком к ребенку. Описаны, например, серьезные осложнения у грудных детей, вызванные

антикоагулянтами, которые мать принимала для лечения развившихся после родов флебитов.

Существенные изменения биохимизма и функций, наступающие в пожилом возрасте, также определяют значительные изменения в способе реагирования на лекарственные вещества. Считают, что при старении организма реактивность его к ряду фармакологических веществ, обладающих различным механизмом действия, повышается. Это следует учитывать ввиду возможности повышения токсичности лекарств в пожилом возрасте. Причиной повышенной токсичности может быть также замедленное выведение лекарств (в результате пониженной функции почек).

В пожилом возрасте приспособительная способность нарушена. Основные биологические особенности пожилого организма характеризуются следующим образом: понижение веса тела (в том числе всех жизненно важных органов); уменьшение ударного и минутного объема сердца; максимальное использование кислорода легкими, в результате чего понижается насыщенность им крови; замедленная функция почек; понижение функции вегетативной нервной системы; уменьшение количества общей жидкости, включительно и внутриклеточной; понижение концентрации сывороточных белков. Все это объясняет лабильность гомеостаза и отклонения от нормы адекватных ответов на многие лекарства. Кроме того, ввиду частого поражения пожилых людей атеросклерозом, авторегуляция кровообращения в мозге становится неполноценной. Этим обясняется повышенная склонность у пожилых людей к гипоксии мозга. Все это позволяет понять, почему зачастую у пожилых людей эффект лекарств отличается от действия их у молодых людей. Больные в пожилом возрасте хуже переносят лекарства и поэтому, как правило, дозы следует уменьшать.

У пожилых людей особенно легко возникают неблагоприятные эффекты взаимодействия глюкозидов дигиталиса и диуретиков, причиной чего является развивающаяся гипокалиемия. Более медленным метаболизмом дигоксина у пожилых людей можно объяснить потенцирование его токсических эффектов.

Одной из причин развития гиперхолестеринемии у пожилых является повышение активности гипоталамических центров в результате ослабления действия эстрогенов, угнетающих гипоталамус, секреция которых с возрастом все более уменьшается. Это в свою очередь объясняет, почему при этом виде гиперхолестеринемии эстрогены оказывают выраженное регулирующее влияние (1).

Пожилым людям опасно назначать опиаты, оказывающие угнетающее действие на возбудимость дыхательного центра, а также из-за более выраженного токсического действия опиатов на печень. При наличии легочного сердца в фазе дыхательной недостаточности морфин может вызвать резкое ухудшение состояния больного, так как, угнетая возбудимость дыхательного центра, он может резко усилить существующую у больного гипоксию.

У пожилых людей чувствительность к барбитуратам повышена, как ввиду их способности угнетать возбудимость дыхательного центра и тем самым усиливать гипоксию мозга, так и потому, что вследствие замедленного выделения через почки наступает их кумуляция.

Стероидные препараты вызывают у пожилых людей очень быстрое нарушение электролитного обмена и адинамию.

Алкалоиды растения раувольфия следует назначать в малых дозах, так как внезапное понижение артериального давления может вызвать гипоксию мозга, а даже и очаги размягчения в мозге.

Бета-адреноблокеры (пропранолол, тразикор) нужно назначать очень внимательно больным пожилого возраста ввиду ряда причин: бета-адреноблокеры понижают потребность миокарда в кислороде путем редуцирования сокращений сердечной мышцы; они вызывают сужение бронхов, что особенно опасно при легочном сердце; вызывая угнетение гипергликемического действия адреналина, они могут усилить действие антидиабетических средств.

Пожилым людям при назначении диуретиков одновременно с гипотензивными средствами нужно быть очень осторожными, так как существует опасность нарушения электролитного равновесия.

Исключительный практический интерес имеет изучение вредного действия лекарств на плод.

Вопреки существующим отдельным данным в медицинской литературе относительно пренатальных интоксикаций как причин врожденных пороков развития, лишь в последние годы в результате согласованных усилий удалось достичь существенных успехов в выяснении природы этих явлений. По понятным причинам большинство экспериментальных работ в этой области проводилось с целью вызвать и исследовать врожденные пороки развития у мелких подопытных животных. В какой мере полученные в эксперименте результаты могут иметь значение для человека, находящегося в аналогичных условиях, остается спорным вопросом. Независимо от этого, однако, этот способ исследований позволил собрать значительную информацию, касающуюся возможных воздействий лекарств (а также и других химических веществ) на зародыш и плод человека.

Все еще очень бедны данные о роли лекарств и других химических веществ, действующих на яйцеклетку и сперматозоид. Давно известно, что подвержение как мужчины, так и женщины действию малых количеств свинца вызывает обратимое бесплодие и что дети, отцы которых находились долгое время в контакте со свинцом, рождаются с пороками развития. Сообщают, что отмечается высокая частота многоплодных родов при лечении женского бесплодия цитратом кломифена (кломидом). Это лекарство повышает секрецию гонадотропинов, вероятно, ввиду его эстрогенной активности.

Когда назначают лекарства беременной, всегда следует иметь в виду возможное действие их на зародыш или плод. Ввиду ограниченных возможностей метаболизировать лекарства (вследствие естественной недостаточности микросомных энзимов печени и других физиологических особенностей плода) ткани плода отличаются большой чувствительностью и легкой ранимостью попавшими в них лекарствами. Вот почему даже труднопроходящие через плаценту лекарства могут вызвать повреждения плода.

Чувствительность зародыша к лекарствам зависит от стадии его развития. Самым критическим является период дифференциации органов. Для человека это период между 13-ым и 60-ым днем пренаталь-

ного развития. Во время фетального периода (после второго месяца беременности) может наступить повреждение гистогенеза центральной нервной системы и дифференцировки наружных половых органов.

На пути любого лекарства к плоду находится плацента. Плацентарный барьер обладает избирательной проницаемостью для различных лекарств. Так, многие наркотики, снотворные средства, обезболивающие (морфин), жаропонижающие (салицилаты, фенацетин, хинин), ганглиоблокеры, антикоагулянты, никотин, оральные антидиабетики, тиреостатические средства, йод, свинец, мышьяк, цитостатические и химиотерапевтические средства, гормоны и др. проходят через плацентарный барьер и их обнаруживают в крови плода.

При оценке действия тератогенных агентов следует иметь в виду и материнский организм. Особое значение следует придавать режиму питания. Неполноценное или чрезмерное питание может существенно повлиять на вредные эффекты лекарств на плод. Недоедание поражает фертильность женщины и повышает частоту недоношенности, вызывая задержку роста и даже смерть плода. Специфическая недостаточность питания, как гиповитаминозы, обычно несет за собой еще более серьезные последствия; можно наблюдать не только задержку роста, но и появление врожденных пороков развития.

У человека алкоголизм, хронические и метаболитные заболевания, такие, как: диабет, ожирение, гипертония, токсикоз беременности, нарушения функции печени и др., могут усилить вредное действие лекарств и увеличить частоту поражений плода (Tuchmann –Duplessis, 69). Известны лекарства, обладающие выраженным тератогенным действием. Сюда относятся многие цитостатики (аминоптерин, 6-меркаптопурин, азасерин, 5-фтородезоксиуридин, тиогуанин, Т. Э. М., ТиоТЭФ, милеран и др.), талидомид, колхицин. Тератогенное влияние могут оказать и такие лекарства, как: хинин, пилокарпин, эзерин, никотин, салицилаты, сульфаниламиды, антибиотики, стероидные гормоны, АКТГ, инсулин, витамин А и др. (по Елис и соавт., 2). Обсуждаются различные механизмы возможного появления врожденных пороков развития под влиянием лекарств. Считают, что противораковые лекарства, в частности антиметаболиты, могут соучаствовать в механизме метаболизма нуклеиновых кислот. Таким образом они могут изменить специфический синтез протеинов и повлиять на генетические факторы.

По-видимому, часто механизм тератогенного действия проявляется в плацентарном барьере. Считают, что некоторые тератогенные агенты действуют как ингибиторы мембранных энзимов плода, участвующих в процессах питания зародыша.

В настоящее время самые обширные тератогенные исследования проводятся на грызунах, в частности на крысах. Также широко используют для этих целей мышей, кроликов, хомяков, морских свинок, собак, кошек, обезьян и др. В одном из докладов ВОЗ (1967) подчеркивается, что нет абсолютных гарантий, что негативные результаты на грызунах будут такими же и у человека, и, наоборот, что, если данное лекарство вызывает тератогенные эффекты у всех видов грызунов, то оно непременно вызовет тератогенное действие и у человека при применении терапевтических доз.

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННЫХ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ КАК ПРИЧИНЫ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ

Генетически обусловленные индивидуальные особенности лекарственного метаболизма весьма существенно отражаются на эффектах некоторых лекарств, а также на возникновении нежелательных эффектов. Vesel и соавт. (70) определяют количественно относительную роль генетических факторов в отношении широких вариаций лекарственного метаболизма среди людей. Для этой цели они исследуют однояйцевых и двуяйцевых близнецов. Каждый из близнецов принимал однократную дозу фенилбутазона (6 мг на кг веса перорально). Несколькими месяцами позднее им давали однократную оральную дозу антипирина (18 мг на кг веса). Еще через несколько месяцев - однократную дозу дикумарола (5 мг на кг веса перорально). Определяли время полужизни каждого из этих трех веществ в плазме каждого индивида через одинаковые интервалы времени после приема лекарства. Были установлены существенные вариации среди людей в отношении темпа метаболизма этих лекарств. Полученные результаты позволяют авторам заключить, что индивидуальные различия темпов элиминирования фенилбутазона, антипирина и дикумарола обусловлены в основном генетически. Также была исследована роль генетических факторов в индукции энзимов, вызывающих метаболизм лекарств. Близнецы получили однократную дозу антипирина (18 мг на кг веса); затем в течение 14 дней фенобарбитал-натрий (2 мг на кг веса); и в конце вторично однократную дозу антипирина (18 мг на кг веса). Установлено, что различия в изменениях полужизни антипирина, индуцированные фенобарбиталом, меньше у однояйцевых, чем у двуяйцевых близнецов. Результаты этих опытов показывают, что степень ответа на индуцирующие агенты, каким является фенобарбитал, находится под строгим генетическим контролем. Токсические эффекты генетически детерминированы, вследствие чего рекомендуют при длительном лечении определять полужизнь лекарства в плазме.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ АЛЛЕРГИЯ

Аллергией называют измененную реактивность организма, выражающуюся в нарушении обычного хода общих или местных реакций при повторном поступлении в организм веществ, под названием аллергены. Аллергические реакции имеют иммунологическую базу.

Данную своеобразную реакцию к определенному лекарству можно считать аллергической только в том случае, если организм предварительно был сенсибилизирован тем же лекарством (или близким к нему веществом). Необходим период времени — обычно около 7—10 дней, во время которого происходит синтез специфических к лекарству антител. Тогда подвержение воздействию новой дозы лекарства (так называемый разрешающий контакт) становится причиной взаимодействия между антигеном (аллергеном) и антителом, а это взаимодействие приводит к манифестации типичных аллергических реакций.

Аллергические реакции очень разнообразны как по своему характеру, так и по тяжести: от легких кожных проявлений до смертельного анафилактического шока. В целом аллергическая реакция неспецифична в отношении химической структуры вызывающего ее агента.

Необходимо четко разграничивать лекарственную аллергию, лекарственную токсичность и лекарственную идиосинкразию. Токсические эффекты — результат применения лекарств в высоких дозах; идиосинкразия — генетически обусловленное своеобразное реагирование организма на данные лекарства. Вероятно необходима генетическая предрасположенность и для аллергических реакций, но в отличие от идиосинкразии при них реакция осуществляется на основании взаимодействия между антигеном и антителом, что именно определяет различный клинический ход обеих групп явлений. Не следует забывать, что предрасположенный к аллергическим реакциям индивид может быть сенсибилизирован ко множеству различных аллергенов, тогда как при идиосинкразии имеется повышенная чувствительность только к определенному лекарству или к определенной группе лекарств.

Токсический эффект данного лекарства, как и размеры идиосинкразических эффектов у предрасположенных индивидов, зависят от дозы. При лекарственной аллергии не существует зависимости между дозой и эффектом. Нередко ничтожное количество данного лекарства может вызвать тяжелые, угрожающие жизни аллергические реакции у предварительно сенсибилизированных индивидов. В другой раз, однако, высокие дозы вызывают только легкие аллергические эффекты. Ясно, что здесь степень выраженности аллергической реакции определяется иммунологическими факторами организма. С другой стороны, токсические и идиосинкразические реакции можно преодолеть или предотвратить специфическими антагонистами лекарства, вызвавшего реакцию. При лекарственной аллергии бесполезно применять специфические антагонисты, тогда как такие лекарства, как антигистаминовые препараты, адреналин, гидрокортизон и др., действие которых направлено против общих проявлений аллергической реакции, могут оказаться эффективными. Наконец, отличительным признаком аллергических реакций является необходимость предварительного контакта с лекарством, который, однако, не всегда может быть выявлен (особенно, если учитывать ничтожные количества лекарства, достаточные для сенсибилизации организма). Клинически разграничить лекарственную токсичность от лекарственной идиосинкразии и лекарственной аллергии, однако, не всегда легко.

Для выяснения механизма аллергизирующего действия лекарств большое значение имело обнаружение факта, что ацилирование протеинов придает им качества антигенов. Также было установлено, что множество лекарств с низким молекулярным весом могут присоединяться к сывороточным протеинам посредством ацилирования или диазо-реакций и таким образом образовывать «искусственные конъюгированные антигены». Простые химические соединения, связывающиеся таким образом с протеинами, были названы гаптенами. Было выяснено, что иммунологическая реактивность направлена специфически к гаптену, независимо от несущего его протеина. Кроме того, было обнаружено, что специфичность антител направлена не только на первоначально действующий гаптен, но и к другим химически сродным с ним малым молекулам. До-

казано было также, что абсолютно необходимо ковалентное связывание гаптена с тем или иным протеином, для того чтобы он мог действовать как антиген.

Большой терапевтический интерес представляет явление аутоиммунного гемолиза, вызванного метилдофа. Здесь антитела активны к нормальным Rh антигенам и в основном отличаются от антигенов, которые получаются в ответ на воздействие гаптенов. Подобным образом индуцируются под влиянием гидралазина антинуклеарные антитела.

Аллергические реакции делят на реакции немедленного и замедленного типа. Реакции немедленного типа обычно развиваются всего лишь через несколько минут после применения разрешающей дозы. Реакции замедленного типа появляются через несколько часов или дней после применения разрешающей дозы. При этом типе реакций кожа является главным путем сенсибилизации и главным местом проявления аллергических реакций.

Немедленный тип аллергических реакций, часто обозначаемый как анафилаксия, развивается не позднее одного часа после применения разрешающей дозы лекарства, которая может быть исключительно малой. В основе этого типа реакций лежат спазмы гладкой мускулатуры, отек слизистых оболочек и поражения сосудов. Чаще всего поражаются дыхательный и желудочно-кишечный тракты, кровеносные сосуды и кожа. Драматически развивающиеся явления анафилаксии начинаются чувством тревоги и ощущением согревания всего тела, затем следуют жалобы на сдавление в загрудинном пространстве, затруднение дыхания, резкое снижение артериального давления и аноксия. На протяжении нескольких минут может наступить смерть. Причиной такого рокового синдрома может быть применение доз пенициллина меньше 1 мкг. Как непосредственную аллергическую реакцию можно наблюдать и бронхиальную астму, изолированный отек гортани, генерализированную крапивницу, ринит, конъюнктивит, ангиоэдему в различных местах.

Подострые и замедленные аллергические реакции, развивающиеся через несколько часов или несколько дней после применения лекарства, могут быть выражены различными кожными и со стороны слизистых оболочек реакциями (крапивница, дерматит, ангионевротический отек, эксфолиативный дерматит, некротический эпидермолиз, конъюнктивит), коллагенозами (периартериит, красная волчанка, артралгии), поражениями крови (гранулоцитопения, апластическая анемия, тромбоцитопения), лихорадкой, симптомами со стороны дыхательной системы (ринит, бронхиальная астма), нарушениями функций почек, печени и сердечно-сосудистой системы (миокардит).

Трудно классифицировать, к какой группе реакций принадлежит «синдром сывороточной болезни» — к непосредственной или поздней аллергической реакции. Этот синдром вызывается как введением в организм чужеродных протеинов, так и лекарств. Он характеризуется лихорадкой, лимфаденопатией и артралгией, иногда сопровождаемыми крапивницей. В ходе этого синдрома могут возникнуть узловатый периартериит и другие коллагенозы.

Дерматиты обычно развиваются как поздние аллергические реакции. Кожные реакции могут варьировать от банальных изолирован-

ных высыпаний до генерализированного смертельного эксфолиативного дерматита. Контактный дерматит представляет собой аллергическую реакцию кожи при непосредственном применении лекарства, к которому организм сенсибилизирован.

Помимо токсических и идиосинкразических причин, поражения крови и кроветворной ткани иногда могут быть и аллергического происхождения, если обнаруживаются антитела, которые специфически взаимодействуют с соответствующим лекарством. Наиболее частым механизмом аллергических поражений крови является агглютинация лейкоцитов (соотв. других форменных элементов крови), что приводит к их деструкции.

Печень очень редко участвует в аллергических лекарственных реакциях. Лекарства вызывают два основных типа поражений печени: поражения паренхимных клеток или воспаление и обструктивную желтуху, сопровождаемую воспалением желчных канальцев. Ипрониазид, например, вызывает повреждения паренхимы печени, а производные фенотиазина — желтуху холостазного типа. Но так как до сих пор при поражениях печени не получены неопровержимые данные об аллергической реакции (специфические антитела), вопрос об аллергической природе изолированной гепатотоксичности, возникающей в ходе данного лекарственного лечения, остается открытым.

Частота аллергических реакций у человека зависит от многих факторов: от природы лекарства, способа его введения, генетической предрасположенности индивида, принимающего лекарство, от перекрестной реактивности.

Только в исключительных случаях может оказаться необходимым, несмотря на наличие аллергических реакций у данного больного, продолжать лечение его теми же средствами при одновременном применении кортикостероидов. Это бывает, например, при лечении диабетиков инсулином, при лечении пенициллином endocarditis lenta, при лечении язвенного колита и др.

ЗНАЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ОРГАНИЗМА ДЛЯ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ОТКЛОНЕНИЙ ОТ ТИПИЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ЛЕКАРСТВ

Определенные физиологические состояния могут оказать существенное влияние на эффекты лекарств.

Особенно большое значение имеет беременность. Женщины, у которых налицо лекарственное пристрастие к наркотикам, менее плодовиты, хотя наступление беременности у них вполне возможно. Желтуха новорожденных имеет особое течение, если их матери в период поздней беременности принимали фенобарбитал. Это объясняется отчасти индуцированием энзимных систем печени плода, ответственных за процессы связывания билирубина с глюкуроновой кислотой. Известно, что если во время беременности принять определенные лекарства, то это может стать причиной либо повышения, либо понижения кровоснабжения развивающегося плода различными путями, в результате чего может наступить его поражение. Вот почему необходимо очень осторожно назначать лекарства беременным женщинам и соблюдать этот принцип. Когда и

соавт. изучают феномен реактивного расширения сосудов у беременных женщин, который наиболее сильно выражен в первые три месяца беременности, и связь его с холинергическими механизмами. Внутривенное введение беременным женщинам 1 мг атропина или 0,5 мг скополамина, или 2 мг антренила, приводит к превращению дилататорной в констрикторную реакцию. Установлено, что беременность создает дополнительные условия для вызова лекарствами более обширных поражений, чем обыкновенно, так как в этом состоянии некоторые стороны лекарственного метаболизма ингибируются. На поздних стадиях беременности у крыс, кроликов и других млекопитающих соединение лекарств с глюкуроновой кислотой, являющееся одним из главных путей инактивации лекарств, уменьшается почти вдвое по сравнению с нормальными величинами. По-видимому, это вызвано высокими уровнями в тканях прогестерона и прегнандиола, которые известны как ингибиторы глюкуронилтрансфераз in vitro. Такое угнетение сульфатной связи наблюдалось у беременных морских свинок и крыс. Некоторые окислительные метаболитные трансформации лекарств также угнетаются при беременности, например, метаболизм фенацетина и аминопирина и гидроксилирование кумарина микросомными препаратами из печени крыс и кроликов и деметилирование петидина у людей. Такое угнетение лекарственного метаболизма, вероятно, является причиной затяжного действия пентобарбитала у беременных крыс.

Некоторые из микросомных энзимов печени, вызывающих метаболизм лекарств, угнетаются прогестагенными стероидами, применяемыми в качестве оральных противозачаточных средств. Прогестерон и норэтандрол, прибавленные к микросомным препаратам печени самцов крыс, компетитивно угнетают окисление в боковой цепи гексобарбитала, ароматическое гидроксилирование зоксазоламина и N-метилирование аминопирина, но они не оказывают эффекта на О-дезалкирование кодеина, на редукционное расщепление неопронтозила или сульфоксидирование хлорпромазина. При внутрибрюшинном введении крысам эти прогестагенные стероиды оказывают начальный угнетающий эффект на метаболизм гексобарбитала и зоксазоламина, причем, если вводится норэтандрол, а не прогестерон, позднее наступает стимуляция метаболизма.

Имеются экспериментальные исследования, подчеркивающие роль некоторых других индивидуальных колебаний физиологических, соотв. биохимических процессов, определяющих те или иные стороны действия лекарств. Так Frommel и соавт. (31) проводили неврофармакологические исследования, чтобы выяснить вызванные усиленной мышечной работой сенсорную усталость, половое возбуждение, голод и жажду, изменения некоторых центральных реакций на воздействие лекарств. Так, при мышечной нагрузке и сенсорной усталости эффект фенобарбитала становился длиннее, чем у контрольных животных, тогда как у других подопытных животных, у которых вызывали половое возбуждение, голод или жажду, эффект фенобарбитала резко сокращался, а в некоторых случаях не мог вызвать наступления сна. Половое возбуждение, голод и жажда понижают потенциальное снотворное действие хлорпромазина и хлордиазепоксида. Обезболивающий эффект морфина усиливается в условиях мышечной и сенсорной усталости, ослабевает при голоде и не изменяется при половом возбуждении. Мышечная усталость, нагрузка

чувствительных органов и голод понижают возбуждающий эффект амфетамина, тогда как половое возбуждение и жажда усиливают его. Жажда повышает также и токсичность амфетамина.

ВЛИЯНИЕ СОПУТСТВУЮЩИХ ОСНОВНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ И СОСТОЯНИЙ НА ЛЕКАРСТВЕННУЮ ТЕРАПИЮ

Патологические состояния, как правило, вносят существенные специфические оттенки, а в ряде случаев вызывают глубокие количественные и качественные изменения в действии и эффектах лекарств. С другой стороны, свои эффекты многие лекарства проявляют только в условиях того или иного существующего заболевания.

Видный русский фармаколог И. П. Кравков писал: «Можно сказать, что идеалом фармакологического эксперимента является изучение действий лекарств на организм животных, у которых можно вызвать весь симптомокомплекс той или иной болезни, наблюдаемой у человека». Таково направление экспериментальная терапия.

Наряду с этим, однако, не менее важным было знать вызванные патологическими процессами изменения действия лекарств. Эти вопросы стали предметом изучения так наз. патологической фармакологии.

Заболеваниям присущ ряд нарушений обмена веществ и энергии, глубокие изменения функций и реактивности клеток, тканей, органов и организма в целом, структурные нарушения и т. д. Все это существенным образом отражается на действиях и эффектах лекарств, вызывая их количественную, а нередко даже и качественную модификацию. Общее понижение защитных сил, нарушения адаптивно-компенсаторных механизмов организма, поражение энзимных систем, принимающих участие в метаболизме лекарств, нарушение экскреторной функции почек — все это может стать причиной того, что обычные терапевтические дозы лекарств будут оказывать токсическое действие.

Так, значение для степени резорбции перорально принимаемых лекарств имеет усиленная или ослабленная моторика кишечного тракта. Это особенно важно для медленно растворимых лекарств и для лекарств, всасывание которых происходит главным образом в определенных отделах кишечника. Всегда следует иметь в виду, что замедленная моторика кишечника, как правило, повышает резорбцию лекарств и таким образом усиливает их эффект.

Большое значение для продолжительности (а также и для силы) действия лекарств имеют нарушения функции почек. Токсичность как наркотических (морфин, лидол), так и ненаркотических (фенацетин, аспирин) обезболивающих средств повышается при недостаточности почек. Ввиду того, что веронал и фенобарбитал выводятся из организма главным образом через почки, а барбамил и пентобарбитал — путем метаболизма в печени, заболевания почек повышают токсичность главным образом первых двух барбитуратов, а заболевание печени — последних двух. При недостаточности почек уровень барбитала в сыворотке крови может в 2—3 раза превысить уровень, достигаемый при применении тех же доз у лиц со здоровыми почками.

Ввиду того, что значительная часть d-тубокурарина выделяется в активной форме через почки, то при их недостаточности действие этого лекарства усиливается и продлевается. Этим объясняется частое наблюдение в таких случаях явления рекураризации. Кроме того существующий при недостаточности почек ацидоз также потенцирует эффекты препаратов кураре. Это можно сказать и о миорелаксанте декаметония, который подобно d-тубокурарину почти полностью элиминируется через почки, но это не касается сукцинилхолина, элиминирование которого происходит главным образом путем его метаболизма в печени.

Кардиотонические глюкозиды дигиталиса, которые в 80% выделяются с мочой, резко повышают свою токсичность при недостаточности почек. При уремии полураспад дигоксина в плазме крови удлиняется в 4—7 раз. Одни из наиболее активных гипотензивных средств (гуанетидин, альфа-метилдофа, мекамиламин, алкалоиды раувольфии) чрезвычайно опасны для гипертоников с пониженной клубочковой фильтрацией почек.

Диуретики обычно становятся весьма токсичными, если их принимают при заболевании почек с клубочковой фильтрацией ниже 20 мл/мин. Это в силе особенно для ртутных диуретиков, которые выводятся с мочой нормально функционирующими почками в количестве почти 95% в сутки, а при недостаточности почек их выведение с мочой доходит почти до 2,5% за четверо суток (Richet и соавт., 55). Антиальдостероны утрачивают свои диуретические свойства при недостаточности почек.

При заболеваниях, при которых нарушаются функции печени, при злокачественных опухолях, тяжелых ожогах, а также и при длительном голодании, микросомная энзимная активность у человека сильно ослабевает. Это приводит к усилению фармакологических и токсических эффектов лекарств. В таком случае может оказаться полезным назначение средств, вызывающих индукцию энзимов. При обеднении запасов гликогена в печени (диабет, алиментарная дистрофия и др.) резко повышается токсичность наркотиков, снотворных, жаропонижающих средств и др. Так как тироксин понижает активность энзимной системы, вызывающей метаболизм гексобарбитала в микросомах печени, токсичность этого недолго действующего барбитурата нарастает при гипертиреоидизме. Повышенная чувствительность к наркотикам и снотворным средствам наблюдается при гипотиреоидизме. Установлена усиленная токсичность наркотических и успокаивающих средств у подопытных животных с экспериментально вызванными диабетом, лучевой болезнью, гиповитаминозом С.

В общем, каждое серьезное нарушение функций почек и печени сильно влияет на биотрансформацию лекарств в неактивные метаболиты и (или) на их выделение. Таким образом при недостаточности печени и почек целые группы медикаментов оказываются противопоказанными, а другие следует назначать только в очень редуцированных дозах. Известны примеры повышенной опасности нарушения слуха под влиянием стрептомицина и канамицина при недостаточности почек, усиление склонности кровоточивости у больных печенью после приема кумаринов и др. Больным, в анамнезе которых имеются указания на язву или гастрит, угрожают серьезные осложнения при применении кортикостероидов, салицилатов, фенилбутазона, алкалоидов раувольфии и ПАСК.

Особую опасность кроет в себе назначение транквилизаторов и невролептических средств больным с дыхательной недостаточностью (при кифосколиозе, хронических бронхитах, эмфиземе легких с наличием хронического легочного сердца или без него). В таких условиях также опасно назначать опиаты и барбитураты.

Больные с повышенным внутричерепным давлением, а также и больные микседемой часто бывают очень чувствительными к морфину и другим депрессантам дыхания. Наоборот, лица с гипертиреоидизмом могут переносить высокие дозы морфина, а в тоже время у них отмечается очень высокая чувствительность к адреналину.

При тяжелых поражениях миокарда резко нарастает чувствительность к глюкозидам дигиталиса. Описаны смертельные случаи после применения высоких доз диуретиков больным, леченным глюкозидами наперстянки.

Вообще можно сказать, что в патологических условиях, когда в сущности чаще всего применяются лекарства, они могут вызвать количественные, а иногда даже качественно измененные эффекты. Непредусмотренные осложнения могут наступить в особенности тогда, когда, наряду с основным заболеванием, для борьбы с которым применяют те или иные лекарства, налицо дополнительные патологические нарушения в других органах и физиологических системах, что отражается на кинетике лекарства и реактивности организма к нему. Такие возможные отклонения всегда следует учитывать, чтобы избежать нежелательных осложнений и проводить действительно рациональное лечение.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ И КОНТРОЛЬ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ДЕЙСТВИЙ ЛЕКАРСТВ

Для предотвращения нежелательных эффектов лекарств при применении их в клинике существенным прежде всего является как можно более подробно выяснить все возможные побочные и токсические эффекты лекарств в опытах на животных. Однако на практике оказывается, что это почти невозможно. Даже очень подробно и углубленно проводимые клинические испытания какого-либо нового лекарства во многих случаях не обеспечивают необходимых данных для полного выяснения этого исключительно важного для терапевтической практики вопроса. Очень часто практически важные побочные эффекты лекарств и особенности их действия выявляются лишь после того, как лекарственный препарат уже применялся в течение многих лет для лечения большого числа больных. Бывают случаи, когда не все нежелательные эффекты, наблюдаемые у людей, могут быть раскрыты при опытах на животных. Таков случай с аллергическими реакциями, которые не всегда можно наблюдать у животных.

Если сравнить описанные при лекарственной терапии человека побочные и токсические эффекты с симптомами, наблюдавшимися в эксперименте при применении высоких доз или при многократном применении лекарства, очень часто видно, что не только аллергические реакции, но и зависящие от дозы нежелательные эффекты могут быть весьма различ-

ными у человека и у животных. Организм человека особенно чувствителен к некоторым лекарствам. В других случаях при токсикологических исследованиях на животных установлено, что определенный вид животных, определенная раса или определенная линия данного вида животных особенно чувствительны к определенному лекарству.

При выяснении нежелательных побочных и возможных токсических эффектов какого-либо лекарства его химическая структура может быть полезной для направления исследований. Так, химическое сродство с веществом, известным своими канцерогенными свойствами, обязывает нас провести необходимые специальные исследования.

Для выяснения роли дозы в появлении нежелательных эффектов лекарств следует при проведении эксперимента использовать различные дозы, применяемые различным видам животным. Необходимо выяснить эффекты, наступающие при многократном применении лекарства или при применении его в сочетании с другими лекарствами, так как при этом может наступить усиление, ослабление или парадоксальное изменение действия этого лекарства.

Особенно важно в преклиническом исследовании нового лекарства определить на подопытных животных его острую и хроническую токсичность, что следует выполнить на нескольких видах животных и при различной длительности наблюдений.

Существенным вопросом в преклиническом исследовании лекарств являются видово-обусловленные различия в эффектах лекарств. Оценка тератогенного действия связана с исключительными затруднениями. Достаточно напомнить, что талидомид, вызвавший настоящую катастрофу при применении его у беременных женщин, ставший причиной тяжелых уродств плодов, не вызывает таких явлений у крыс.

Вообще преклиническое испытание новых лекарств вызывает очень много вопросов, составляющих главный предмет экспериментальной фармакологии. Несомненно, во многих случаях выявленная токсичность у подопытных животных дает надежные указания на то, что можно ожидать у человека. Это особенно важно для тех видов токсичности, которые обусловлены поражением физиологических и биохимических процессов, имеющих одинаково большое значение для всех животных организмов. В качестве примера можно привести поражение синтеза протеинов и нуклеиновых кислот, метаболизма стероидов, нервно-медиаторных функций, кроветворения, канальцевой резорбции почек и секреции, сокращения миокарда и др.

После получения из преклинических исследований достаточно полной информации о терапевтических и токсических эффектах какого-либо лекарства, при положительной общей оценке его направляют на клиническое испытание. Больные, на которых производится это испытание, находятся под постоянным контролем врача для выявления малейших нежелательных реакций. При этом, естественно, дозы увеличивают очень осторожно, пока не будет достигнут желаемый терапевтический эффект или же не наступят первые признаки токсичности. Позднее, когда лекарство внедряется в практику для широкого применения, контроль ослабевает, в результате чего опасности и риск возрастают. Поэтому положительную оценку заслуживает практика некоторых стран, где в течение нескольких лет на упаковке каждого нового лекарства ука-

зывается, что лекарство новсвведеннсе и поэтому требует особого контроля, и что врачи обязаны сигнализировать о всех наблюдаемых ими побочных и токсических эффектах нового лекарства. При клинических испытаниях следует учитывать, что нечувствительность к данному лекарству может обусловливаться гетерогенностью клинического материала. Если антибиотик испытывается в отношении его действия при тонзиллите, хорошо было бы отметить, что он оказывает влияние на случаи, вызванные стрептококковой инфекцией, но недействителен при инфекциях, вызванных аденовирусом.

В других областях, однако, как, например, в психиатрии, гетерогенность труднее можно установить. Причина недостаточной активности при клиническом испытании данного препарата может быть кроется в том, что не применена оптимальная доза. Очевидно удобно стандартизировать терапевтическую схему, однако, если имеется много индивидуальных отклонений в действии, то у некоторых индивидов могут наступить тяжелые побочные эффекты, тогда как у других отмечается терапевтический эффект.

Выше было сказано, что новое лекарство можно применить при лечении людей, после того как подробно оно исследовано в преклинических условиях с целью установить на животных, не обладает ли оно серьезными токсическими эффектами. И, несмотря на это, трудно предвидеть все возможные побочные реакции. Поэтому исследования в этом направлении стоят в центре внимания и при клиническом испытании нового лекарства. Общепринято в практике проводить исследования крови и печеночные пробы при клиническом испытании каждого нового лекарства. Нередко, однако, значения этих данных относительны. Так, например, преходящее повышение трансаминаз может появиться без развития поражения печени. Во многих случаях нежелательные эффекты новых лекарств остаются невыявленными при их клиническом испытании. Таков, например, случай с ретроперитонеальным фиброзом, вызванным метисергидом. Неожиданные эффекты лекарств могут наступить на основании полиморфизма энзимов. Генетически обусловленные энзимные абнормальности могли бы оказать влияние на различные этапы резорбции, распределения, метаболизма или экскреции лекарства. В будущем, несомненно, будет больше информаций по этому вопросу в отношении людей. В этом смысле приведены выше и примеры из фармакогенетики. Несмотря на то, что генетически детерминированные энзимные дефекты, вероятно, существуют у многих видов, не является странным тот факт, что их выявляют в клинике гораздо чаще, чем в экспериментальных лабораториях.

При клиническом испытании новых лекарств существенное значение имеют также некоторые э т и ч е с к и е в о п р о с ы. Все лекарства несут известный риск, как бы мал он ни был. Клиническое испытание должно ответить на вопрос, обосновано ли введение данного нового лекарства. Раз опыт уже начат, очевидно, он должен быть закончен, так как такой возможности в другой раз может и не быть. Большинство больных, на которых проводится такое испытание, отлично понимают, что совершенно естественно, если врач из многочисленных лекарств будет сравнивать несколько, в том числе и новых лекарств, чтобы определить, какое из них будет наиболее подходящим для данного больного. Гораздо

более трудные проблемы возникают при испытании лекарств на здоровых индивидах и на больных в стадии восстановления. По-видимому, добровольное согласие индивидов обязательно и его следует давать, по возможности, в письменной форме.

В последние годы фармакология и фармакотерапия добились замечательных успехов. Благодаря знанию механизмов, посредством которых типичный эффект данного лекарства изменяется соответственно тем или иным индивидуальным, генетически детерминированным вариациям, в зависимости от индивидуальных биохимических и структурных особенностей (которые в сущности представляют собой фенотипное выражение генетических различий), современный терапевт, уже не по какой-нибудь интуиции, а на основании количественных данных объективных исследований, во многих случаях может предвидеть эффект лекарства у конкретного индивида. Иными словами, современный терапевт может проводить объективно мотивированную индивидуальную лекарственную терапию.

Однако вопрос об индивидуальной фармакотерапии не исчерпывается генетически обусловленными особенностями фармакокинетики и реактивности конкретного индивида к лекарству. Вся предшествующая история жизни отдельного индивида, переплетаясь с его настоящим, дает свое отражение на эффектах лекарств. Возраст, перенесенные заболевания, пол, факторы окружающей среды, режим питания, взаимодействия с другими лекарствами, текущие патологические и функциональные состояния — все это, отражаясь на метаболитных процессах в организме и на его реактивности, влияет различным способом у разных индивидов на действия и эффекты лекарств. И именно большое обилие конкретных знаний в этих областях, которые мы имеем в настоящее время, позволяет во многих случаях проводить действительно рациональную, глубоко индивидуально направленную фармакотерапию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные лекарственные средства отличаются сильно выраженной активностью и рядом нежелательных эффектов. Вряд ли имеется лекарство, полностью лишенное побочных эффектов. Ввиду очень высокой частоты нежелательных эффектов современных сильнодействующих лекарств, этому вопросу в настоящее время придается большое значение, в целях его детального изучения и, что самое важное, — выявления способов и средств оптимизировать действие лекарств.

В нашем изложении мы постарались охватить наиболее общие и важные вопросы, имеющие отношение к знанию механизмов действия лекарств и их побочных эффектов. На ряде вопросов, однако, мы не смогли остановиться, а только указали на их существование. Необходимо отметить, что исключительная эффективность современных сильнодействующих медикаментов настолько явно превышает возможные нежелательные эффекты, что ни один врач не может отказаться от их применения. Достаточно вспомнить, какое революционизирующее значение в медицине сыграли психофармакологические средства, которые просто преобразили психиатрию. Многочисленные нежелательные эффекты, вызываемые этими лекарствами, очевидно, совершенно не в состоянии вытеснить их из повседневного применения. Это можно сказать и о многочисленных группах лекарственных средств, оказывающих влияние на функции вегетативной нервной системы и т. д.

Следует подчеркнуть, что основную роль в борьбе с нежелательными эффектами лекарств играет современный высокообразованный, вооруженный солидными теоре-

тическими знаниями врач. На нем лежат ответственность первым выявить нежелательные эффекты лекарств, лечить их и сигнализировать об их существовании для принятия необходимых мер их предотвращения.

Обнадеживает тот факт, что основная часть нежелательных эффектов лекарств может быть преодолена. Важной предпосылкой этого является подробное и углубленное преклиническое изучение каждого нового лекарства на подопытных животных, а затем обстоятельное клиническое наблюдение. Результаты такого подробного изучения новых лекарств, однако, получают реальное значение только тогда, когда они станут достоянием широкой массы практических врачей-терапевтов, которые должны хорошо знать фармакологию и токсикологию лекарств. Больных, лечение которых будет проводиться такими лекарствами, следует предупреждать о возможности появления нежелательных эффектов. В таком смысле этот вопрос приобретает значительное социально-этическое значение.

Одной из мер борьбы с нежелательными эффектами лекарств является противодействие против чрезмерного расширения номенклатуры лекарств, что позволит врачам лучше ознакомиться с применяемыми лекарствами. Другая мера эффективной борьбы с нежелательными эффектами лекарств — отпуск их преимущественно по предписанию врача. Таким образом можно будет избежать опасных последствий самолечения.

Существенное значение имеет также редуцирование полипрагмазии, так как не всегда можно предвидеть последствия комбинированного применения нескольких лекарств.

Наконец, важную роль на пути рациональной борьбы с нежелательнымиэ ффектами лекарств играет правильно поставленный диагноз основного заболевания, изготовление рационального плана лечения и раннее выявление наступивших вследствие лечения лекарствами осложнений.

Только таким образом польза применения современных лекарственных средств будет максимальной, а нежелательные последствия их применения будут сведены до возможного минимума.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Дильман, В. А. Терапевт. арх.*, **32**, 1960, 2, 72—77. — 2. *Елис, И., Е. Рашкова*, Новости във фармакологията и фармакотерапията, С., Мед., и физк., 1967, 32—44. — 3. *Кравков, И. П.* Основы фармакологии, изд. XIV, Л.-М. Гос. мед. изд., ч. I, 1933, 429. — 4. *Кудрин, А. Н.* Вопросы фармакологической регуляции деятельности сердца, М., 1969, 11—16. — 5. *Петков, В.* Новости във фармакологията и фармакотерапията, Мед. и физк., С., 1965, 115—124. — 6. *Петков, В. Експерим. мед. и морф.*, **4**, 1965, 4, 282—290. — 7. *Петков, В. Неврол., псих. и неврохир.*, **5**, 1966, 3, 192—203. — 8. *Петков, В.* Лекарство, организм, фармакологический эффект, Мед. и физк., С., 1974, 350. — 9. *Пидевич, И. Н.* Фармакология и химия, М., 1965, 240—241. — 10. *Пидевич, И. Н.* Современные проблемы фармакологии, Киев, 1971, 211.

11. *Aggeler, P. M., R. A. O'Reilly, L. Leony, P. E. Komitz. New Engl. J. Med.*, **276**, 1967, 9, 496—501. — 12. *Ankier, S. I., W. Dawson, S. Karady, G. B. West. J. Pharm. Pharmacol.*, **17**, 1965, 187—188. — 13. *Ariëns, E. J. Arch. int. Pharmacodyn.*, **99**, 1954, 32. — 14. *Ariëns, E. J. J. Pharm. Pharmacol.*, **16**, 1964, 137—157. — 15. *Ariëns, E. J., A. M. Simonis, J. M. van Rossum.* Molecular. Pharmacology, vol. I, Ed. by E. J. Ariëns, Academic Press, New York-London, 1964. — 16. *Ariëns, E. J. Arzneim. Forsch.*, **16**, 1966, 11a, 1376—1393. — 17. *Ariëns, E. J.* — Adv. in Drug Res., vol. 3, Ed. by H. G. Harper a. A. B. Simmonds, Acad. Press, London-New York, 1966, 235. — 18. *Bekemeir, H. Naturwiss.*, **52**, 1965, 307. — 19. *Beresford, C. H., R. J. Neale, O. G. Brooks. Lancet*, 1971, 1, 568. — 20. *Blackwell, B., E. Marley, J. Price* and *D. Taylor. Brit. J. Psychiat.*, **113**, 1967, 349.

21. *Brink, F. G. van den. Histamine and antihistamines*, Drukkerij, Gebr. Ianssen, Nijmegen, 1969, 261. — 22. *Bull et al. Am. J. Psychiatr.*, **121**, 1964, 381. — 23. *Burns, J. J., A. H. Conney and R. Koster.* Ann. N. Y. Acad. Sci, **104**, 1963, 3, 881—893. — 24. *Cocke, J. G., R. E. Brown and L. J. Geppert. J. Pediat.*, **66**, 1966, 27. — 25. *Cohen, S.N and W. W. Weber.* The pediatric clinics of North America, **19**, 1972, 1, 21—36. — 26. *Conney, A. H., R. Welch, R. Kutzmann et al.* Ann. N. Y. Acad. Sci, **179**, 1971, 155. —

27. *Csáky, T. Z.* Introduction to general pharmacology, New York, Appleton-Century-Crofts, 1969, 249. — 28. *Cuthbert, M. F., M. D. Greenberg and S. W. Morley. Brit. Med. J.*, 1969, 1, 404 (Feb.). — 29. *Dolusio, J. I., G. H. Tan, N. F. Billups, L. Diamond. J. Pharm. Sci.*, **58**, 1969, 1200. — 30. *Feldberg, W.* A Pharmacological Aproach to the Brain, from its and Outer Surface. Baltimore, Williams and Wilkins Co, 1963.

31. *Frommel, Ed., J. Seydoux, I. V. Ledebur, M. Chmouliovsky and C. R. Prasad. Medicina et Pharmacologya Experimentalis*, **14**, 1966, Suppl., 1—56. — 32. *Gaddum, J. H.' Z. P. Picarelli. Brit. J. Pharmacol.*, 1957, 12, 323—326. — 33. *Gaddum J. H.,, K. A. Hameed, Brit. J. Pharmacol.*, 1957, 9, 240—248. — 34. *Goldstein, A., L. Aronow, S. M. Kalman.* Principles of drug action. New York. Harper & Row Publischers, 1969, 884. — 35. *Hirom, P. C., P. Millburn, R. L. Smith. J. Mond. Pharm.*, 1972, 1, 10—20. — 36. *Hirschorn, J. O., S. S. Kornblum, J. Pharm. Sci.*, **60**, 1971, 445. — 37. *Kalow, W. Proc. Roy Soc. Med.*, **63**, 1970, 178. — 38. *Keeri-Szanto, M., J. R. Pomeroy. Lancet*, 1971, 1, 947. — 39. *Kielholz, P. Ärztl. Praxis*, **24**, 1972, 35, 1925—1928. — 40. *Knight, R. A., M. J. Selm, H. W. Harris.* Цит. по 25.

41. *Kuemmerle, H. P., E. R. Garrett, K. H. Spitzy.* Klinische Pharmacologie und Pharmakotherapie, Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien, 1971, 895. — 42. *Kitt, H. Ann. N. Y. Acad., Sci.*, **179**, 1971, 704. — 43. *Laurence, D. R. Fortschr. Pharm.*, **2**, 1963, 54. — 44. *Macdonald, H., V. A. Place, H. Falk, M. A. Darken. Chemotherapia*, **12**, 1967, 282. — 45. *McCaffrey, R. P., M. F. Wahab, R. P. Robertson. Ann. Intern. Med.*, **74**, 1971, 722. — 46. *Meyer, M. B., K. Zelechowski.* Lidocaine in the treatment of ventricular arhythmias. — Eds. D. B. Scott a. D. G. Julian. Livingstone London, 1971, 161.— 47. *O'Malley, K., J. Grooks, E. Duke, I. H. Stevenson. Brit. med. J.*, 1971, 3, 607. — 48. *Paton, W. D. M. Proc. Roy. Soc.* (Biol.), **154**, 1961, 21—69. — 49. *Paton, W. D. M.* Annals of the New York Academy of Sciences, **144**, 1967, 2, 869—881. — 50. *Petkov, V. Minerva Medica*, **58**, 1967, 14, 516—525.

51. *Petkov, V.* Bull. of the Inst. of Physiology, **13**, 1970, 23—46. — 52. *Place, V. A., H. Benson. J. Mond. Pharm.*, 1971, 4, 261—278. — 53. *Prescott, L. F., J. Nimmo. J. Mond. Pharm.* 1971, 4, 253—260. — 54. *Reinhard, J. F., E. Spector.* Toxicol. Appl. Pharmacol., **17**, 1970, 1, 12—22. — 55. *Richet, G., J. Fabre, J. de Freudenreich, R. Podevin.* La tolerance medicamenteuse au cours de l'insuffisance renale. — Paris, Masson, et Cie edit, 1966, 38. — 56. *Rosenkranz, S. Arch. exp. Path. Pharmak.*, **173**, 1933, 18—25. — 57. *Rossum, J. M. van, F. G. van Brink. Arch. int. Pharmacology*, **143**, 1963, 1—2, 240—246. — 58. *Rothlin, E. Pharm. Acta Helv.*, **22**, 1947, 418. — 59. *Ryan, J. F., L. J. Kagen, A. I. Hyman. New Eng. J. Med.*, **285**, 1971, 824. — 60. *Scheler, W.* Grundlagen der allgemeinen Pharmakologie. Jena, VEB G. Fischer Verlag, 1969, 561.

61. *Schwartz, M. A., B. A. Koechlin, E. Postma, S. Palmer,' G. Krol. J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, **149**, 1965, 423—435. — 62. *Selecky, F. V., L. Buran u. A. Babulová. Arzneim. Forsch.*, **20**, 1970, 8, 1048—1051. — *Selisko, O., H. Gebauer, H. Ackermann.* Int. Z. Vitaminforsch., **28**, 1958, 457—479. — 64. *Selisko, O., G. Hentschel, H. Ackermann. Arch. int. Pharmacodyn.*, **145**, 1963, 51—69. — 65. *Sjöquist, F. Proc. Roy. Soc. Med.*, **58**, 1967 (Nov.), 967. — 66. *Stephenson, R. P. Brit. J. Pharmacol. Chemother.*, 11, 1956, 379, — 67. *Tonks, C. M., A. T. Loiyd. Brit. Med. J.*, 1965 (Feb. 27), 1, 589.— 68. *Tschudy, D. P. Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **151**, 1968, 850. — 69. *Tuchmann-Duplessis, H.* The Problems of Species Difference and Statistics in Toxicology. — Amsterdam, Excerpta Medica Found., 1970, 33, 49. — 70. *Vessel, E. S., J. G. Page. J. clin. Invest.*, 48, 1969, 2202—2209.

71. *Jori, A., E. di Salle, V. Santini. Biochem. Pharmac.*, **20**, 1971, 2965—2969. — 72. *Waser, P. G. Schweiz. med. Wschr.*, **96**, 1966, 16, 519—525. — 73. *Yanagita, T. J. Mond Pharm.*, 1971, 4, 313—326.

ПОРАЖЕНИЯ КОЖИ ЛЕКАРСТВАМИ

Поражения кожи лекарствами особенно интересны для врача ввиду их частоты и диагностического значения.

Около 20% всех консультаций, которые Клиника кожных болезней в Софии дает остальным клиникам медицинского факультета, касаются поражений, вызванных лекарствами, полученных в результате применения фармакотерапевтических средств в лечебных дозах. Не меньшим является процент лекарственных поражений кожи, наблюдаемых и в других дерматологических лечебных учреждениях. В сущности дерматологическая симптоматика лекарственной болезни является и наиболее давно известной симптоматикой. Задолго до того, как заговорили о лекарственной болезни, в кожной патологии уже существовал раздел «медикаментозные экзантемы».

Как будет видно ниже, симптоматика повреждений кожи в связи с лекарственной терапией, независимо от вида применяемого лекарства и целей его применения, варьирует в широких пределах. В результате лекарственной терапии можно наблюдать все известные дерматологические единицы высыпания (эритемы, пигментации, волдыри, геморрагические папулы, пузырьки, пузыри, узелки, узлы, инфильтраты, эрозии, язвы, чешуйки, корочки), сочетание которых в данных случаях может найти выражение в специальных синдромах или в сходстве или наподоблении ряда кожных болезней — псориаз, парапсориаз, красный плоский лишай, ретикулез, pityriasis rosea, аллергический васкулит, многоформная экссудативная эритема, инфекционные экзантемы и пр.

Дерматологическая симптоматика лекарственной болезни, за небольшими исключениями, неспецифична, т. е. в большинстве случаев экзантема кожи не дает непосредственных указаний на поражающий медикамент. С другой стороны, однако, ввиду доступности кожи для непосредственного наблюдения появляющиеся на ней изменения чаще и раньше всего привлекают внимание и указывают на вероятное лекарственное поражение. Правильное толкование изменений на коже, в сочетании с особенностями эволюции наблюдаемых явлений, в большинстве случаев указывают на самый прямой путь к диагнозу лекарственной болезни.

Из сказанного ясно, насколько велики роль дерматолога и консультации с дерматологом в постановке раннего диагноза, а отсюда и для профилактики и лечения лекарственной болезни.

Патогенез лекарственных повреждений весьма разнообразен. Необходимо еще в начале предупредить, что в отношении лекарственных поражений кожи все еще широко распространенное в практике мнение о двух основных механизмах лекарственного поражения — медикаментозной интоксикации и медикаментозной сверхчувствительности (аллергии) — уже давно отжило свое время. Как правило, мы говорим сейчас о лекарственных повреждениях кожи в связи с применением медикаментов в лечебных дозах. Повреждения кожи при таких дозах могут быть результатом аллергической сверхчувствительности к этому медикаменту, но кроме того медикаментозные повреждения кожи могут быть результатом и каждого из остальных известных патогенетических механизмов. Значение этих механизмов имеет решающее значение для понимания и толкования самих повреждений, их диагностики, профилактики и лечения.

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ КОЖИ

Как бы общи ни были патогенетические механизмы, приводящие к лекарственным повреждениям, они отличаются своими особенностями и преимущественной значимостью при поражении отдельных органов и систем в зависимости от особенностей структуры и специфических функций отдельных органов и систем, в зависимости от структурного и функционального состояния данного органа и системы в период проведения медикаментозной терапии и целей ее проведения и от основного заболевания, являющегося предметом лечения.

Лекарственные повреждения кожи могут наступить в результате воздействия медикаментов на клеточные структуры в дерме (клетки, составляющие ретикуло-эндотелиальную систему кожи), мастоциты, сосудистую и нервную системы, железистые органоиды кожи (потовые железы и волосяные фолликулы), на основное вещество, жировую ткань и волокнистые структуры дермы, на энзимные системы и процессы, обусловливающие основную функцию эпидермиса (кератопоэз), путем прямого или косвенного воздействия на белковый, углеводный и жировой обмен в организме и коже, путем воздействия на иммунные процессы и реактивность кожи, путем участия кожи в самом обмене лекарственных веществ. Имеющиеся сейчас наблюдения и литературные данные (91, 177) указывают на следующие основные механизмы, по которым могут развиться лекарственные повреждения кожи:

1. В результате биологической несовместимости лекарственных средств с входящими в состав кожи живыми клетками и тканевыми субстратами и воздействия на химический и биохимический состав, особенно путем нарушения так называемой кислотной мантии кожи. Такой тип повреждения наблюдается особенно часто при наружном применении лекарственных средств.

2. В результате воздействия на гистогенез и морфогенез кожи — при наружном и внутреннем применении медикаментов и лечебных средств (смолы, красители, радиоактивные изотопы, цитостатики и др.).

3. Вследствие угнетения, вплоть до полного прекращения клеточной реактивности кожи, приводящего к нарушению протеинового синтеза, образования антител, угнетению энзимных систем, синоптической передачи; к таким результатам могут привести местное и общее лечение стероидными гормонами, анаболическими и антимитотическими средствами.

4. В результате аллергической сверхчувствительности к огромному числу лечебных средств для местного и общего применения.

5. Путем непосредственного повреждения структурных элементов кожи, приводящего к образованию аутоаллергенов и аутоаллергизации, при использовании сульфаниламидов, вазодепрессоров и других лечебных средств.

Повреждения кожи можно наблюдать как дополнительное явление при первичном нарушении гемопоэза или в связи с наступающими вторичными гипо- и авитаминозом, или в результате выделения в ткани биологически активных веществ (лейкотоксин, экссудин, некрозин, пирексин, разные сосудисто-активные вещества, лейкопенические и лейкоцитозные факторы, другие полипептидные и полисахаридные факторы), при лече-

нии хлорнитромицином, другими антибиотиками, сульфаниламидами, препаратами барбитуратов, золота и др.

6. Вследствие развития так наз. явлений суперинфекции (кандида-инфекции, кокковые и другие вирусные инфекции) при длительном применении антибиотиков широкого спектра действия и химиотерапевтических средств. В одной части случаев имеет место хронификация инфекций (которые послужили поводом для подобного лечения), в другой — резистентность к применяемым средствам, в третьих — развитие дисбактериоза, а в четвертых — так наз. биотропизм, т. е. непосредственное активирование латентных инфекций под влиянием лечения антибиотиками или другими средствами. Биотропические эффекты наблюдаются чаще всего при применении солей тяжелых металлов (висмута, мышьяка, серебра, золота).

Наши последние исследования (29) доказали ингибирующую роль некоторых лекарственных веществ и средств гигиены на витаминообразующие комплекс витамина В свойства микробной флоры полости рта и возможность развития относительного гиповитаминоза В в результате лекарственной терапии.

7. В результате активирования латентных генетических дефектов и воздействия на митотическую активность клеток и др.

8. Лекарственные повреждения кожи могут быть также результатом так наз. реакции Яриша—Герксгеймера, так наз. нитроидного криза, реализации в коже феномена Санарелли—Шварцмана, выделения лекарств через сальные канальцы волос.

Реакция Яриша—Герксгеймера состоит в усилении, обострении кожных и общих явлений данного заболевания после применения специфически действующих против болезнетворного возбудителя лекарств. Прототипом такой реакции является усиление явлений вторичного сифилиса (например, розеолы) вместе с повышением температуры уже сразу после введения первой дозы противосифилитического лекарства (неосальварсана, пенициллина и др.). Эта реакция обусловлена массовым выделением из разрушенных лекарством микроорганизмов или из пораженных тканей эндотоксинов и других продуктов. Подобные реакции можно наблюдать и при других инфекционных заболеваниях кожи и других органов после активного специфического антибактериального лечения (например, после лечения микозов противогрибковыми антибиотиками).

Нитроидный криз выражается очень быстрым (через несколько минут после введения лекарства), сильным покраснением кожи лица, туловища, конечностей, сильными болями в области живота, рвотой, тахикардией до состояния коллапса в результате быстрого расширения мелких кровеносных сосудов. Реакция напоминает картину отравления нитритами и наблюдается при вливании мышьяковисто-бензольных препаратов, кобальта, железа, висмута, свинца и др.

Феномен Санарелли—Шварцмана. Как известно, этот феномен реализуется в двух фазах: подготовительной и провоцирующей. В настоящее время известно, что роль провоцирующего фактора могут играть не только повторные воздействия бактерий, но и медикаменты. Сущность феномена еще не выяснена, но его уже считают не аллергическим феноменом, а неспецифической реакцией. Авторы, как Moyer — Rohn, Tappeiner, считают, что при этом феномене имеет место избирательное повреждение эндоте-

лия. Феномен Санарелли—Шварцмана объясняет сегодня развитие геморрагических, геморрагически-некротических, напоминающих ревматическую пурпуру, purpura fulminans изменений или внезапно наступающие генерализованные геморрагии на коже в результате медикаментозного лечения. За счет этого феномена некоторые авторы отдают развитие генерализованного опоясывающего лишая при болезни Годжкина (251) и некоторых, напоминающих картину узловатого периартериита узловато-некротических медикаментозных поражений кожи (141). Роль провоцирующего фактора при этом феномене могут играть ряд медикаментов — сульфаниламиды, барбитураты, туберкулостатики и др.

Биотропизм. Явление биотропизма наблюдалось и описывалось в венерологии (180) и поэтому оно мало известно широкому кругу врачей. Речь идет об особом виде реакции организма на воздействие нетоксических доз медикаментов, характеризующейся специфической эволюцией и клинической картиной. В среднем на девятый день применения первой дозы лекарства (например, 0,30 г неосальварсана) у больного развивается картина инфекционной экзантемы и энантемы (кореподобная, скарлатиноподобная, краснухоподобная) с общими симптомами инфекционного заболевания, повышенной температурой, недомоганием, рвотой. В других случаях при подобных обстоятельствах развивается обыкновенный герпес.

Другим путем реализации медикаментозного повреждения кожи является *выделение некоторых медикаментов через железы и сальные протоки волосяных фолликулов.* Таков механизм образования сыпи при лечении галогенными препаратами (йод, бром, хлор).

В появлении лекарственных поражений кожи роль играют еще многие другие факторы.

Остановимся здесь на некоторых примерах, иллюстрирующих эти факторы с дерматологической точки зрения.

Почему все же лекарственные поражения в результате применения лечебных доз данных медикаментов возникают только у отдельных лиц? Ответ на этот вопрос в дерматологии дают следующие данные:

Фармакологические поражения кожи можно наблюдать при несоответствии между дозировкой лекарств и индивидуальной переносимостью. Этой причиной в дерматологии, например, объясняют лекарственные поражения при применении мышьяковисто-бензольных и других мышьяковистых препаратов, золотых, ртутных, йодистых препаратов и вообще при применении лекарств, которые остаются в организме и коже долго после их введения. В подобных случаях поражения кожи такие же, как и при настоящей интоксикации соответствующими медикаментами (чаще всего порядка эксфолиативного дерматита), и задерживаются на продолжительный период времени после отмены лечения. Считают, что почти у 10% больных, леченных по различному поводу препаратами золота, наблюдаются поражения кожи, ввиду несоответствия между дозировкой и индивидуальной переносимостью. По такому же фармакотоксическому механизму считают, что происходит поражение кожи после применения препаратов магния (эксфолиативный дерматит), солей таллия (выпадение волос), сульфанил-карбамида (стойкие кореподобные экзантемы), туберкулостатических средств (ПАСК, ГИНК, тиосемикарбазона), которые также вызывают появление кореподобных, стойких экзантем. И в этих

случаях поражения кожи напоминают интоксикационные явления. Фармакологическое действие ГИНК, например, выражается в понижении устойчивости капилляров кожи, иногда приводящем к возникновению геморрагий в коже. Влияя на гормональную корреляцию, ГИНК и тиосемикарбазон могут привести к появлению угревидной сыпи на коже.

Пониженный порог переносимости. В других случаях лекарственные поражения кожи могут быть результатом индивидуально пониженного порога в отношении нормального фармакологического действия данного лекарства. Такое состояние наступает при нарушениях абсорбции, промежуточного обмена и выведения лекарственных средств из организма, или же имеет место генетически обусловленный пониженный порог переносимости. Таким образом, например, Rönicke объясняет нарушенное выведение ГИНК у однояйцевых близнецов, а и мы наблюдали подобный пониженный порог переносимости в отношении неосальварсана и сальварсанвый дерматит при приеме одной и той же минимальной дозы неосальварсана у двух однояйцевых близнецов.

Нарушения обмена и выведения медикаментов наступают при наличии предшествующих или сопутствующих нарушений функций почек, печени, желудочно-кишечного тракта. Считают, что именно постгепатальные состояния чаще всего обусловливают пониженную переносимость антикоагулянтов кумаринового типа (177), что приводит к токсическому действию этих средств на стенки сосудов и возникновению кровоизлияний и некрозов и в коже.

Кумулятивные эффекты. Некоторые лекарственные поражения кожи развиваются в результате постепенного накопления в ней лечебных средств, принимаемых в нормальных терапевтических дозах. Таким образом, например, объясняют эритематозные и гиперхромные изменения кожи и ломкость ногтей при длительном приеме витамина А и витамина B_2. Эффект кумуляции особенно хорошо выражен при длительном применении препаратов золота и серебра (содержащие серебро капли для глаз и носа и др.), вызывающих аргирию и ауриаз. Примером кумулятивного эффекта является также желтая окраска кожи и слизистых оболочек при продолжительном применении атебрина, кризиаз, мышьяковистый меланоз и другие фармакодезауризмозы. Вследствие кумуляции при продолжительном приеме гидралазина развивается, наряду с фиброзом легких, поражение кожи, вполне напоминающее картину красной волчанки.

Фототоксическое, фотодинамическое и фотоаллергическое действие. Настоящая фотоаллергия встречается редко. Чаще под влиянием некоторых лекарств, назначаемых в лечебных дозах, повышается вредное действие солнечных лучей на кожу вследствие превращения в подобных условиях солнечной энергии и действия ее на кожу в качестве химически поражающего агента, т. е. посредством фототоксического динамизма наступает фототоксический эффект. Подобные эффекты оказывают сульфаниламиды, препараты фенотиазина, тетрациклина, ПАСК, соединения хинолина (артрохин, хинолин и др.).

Нарушение экологического равновесия. Нарушения видового и количественного состава нормальной бактериальной флоры у человека (во рту, кишечнике, на коже и половых органах) в основном под влиянием антибиотического, сульфаниламидного и другого антибактериального лечения в настоящее время хорошо известны. В сущности эти нарушения

именно и заставили обратить внимание на лекарственную болезнь вообще. Что касается лекарственных поражений кожи в результате нарушения экологического равновесия, то всем хорошо известны явления суперинфекции (кандида-инфекции, кокковые инфекции, вероятно и вирусные инфекции). Менее известно, что в результате ингибирования бактериальной флоры в кишечнике и полости рта при лечении антибиотиками также наступает угнетение витаминообразующей роли этой флоры (витамина К, витаминов комплекса В). Вследствие наступающих в результате этого гипо- и авитаминозов на коже и слизистых могут появляться кровоизлияния, явления, напоминающие подагру, арибофлавинозный синдром и др.[1]

Лекарственные поражения в результате воздействия на гормональную систему, иммуногенез, энзимные системы рассматриваются в другом месте. Кожа может соучаствовать и в этих поражениях, и дерматологу необходимо их знать. Достаточно указать здесь на влияние таких средств, как андрогены и эстрогены, гипотонические средства, туберкулостатики, на бесплодие, либидо и половую потенцию.

Относительно лекарственных поражений, наступающих через посредство иммуногенеза и энзимных систем, с дерматологической точки зрения интересны следующие данные:

Известно, что некоторые лекарства, применяемые и в дерматологии как антагонисты фолиевой (аминоптерин) и нуклеиновой кислот, при их введении перед или одновременно с антигенами угнетают образование антител. Этот факт следует учитывать при оценке явлений аллергизации при иммунизациях, при проведении опытов специфической десенсибилизации, при выяснении причин особой стойкости или протрагированной эволюции некоторых инфекционных процессов на коже. Считают, что подобное угнетение образования антител имеет большее значение при аллергических реакциях раннего типа и меньшее — при тех же реакциях позднего типа, т. е. при контактной аллергии. Maguire и Maibach, однако, установили, что циклофосфамид, например, временно угнетает контактную аллергизацию к динитрохлорбензолу.

Взаимное влияние лекарств и энзимных систем друг на друга может отразиться и на коже. Особое значение здесь имеют данные о взаимоотношениях энзимных систем и воздействии на них лекарств, напр. широко применяемого в настоящее время противогрибкового антибиотика гризеофульвина в связи с его ролью в эволюции некоторых кожных энзимопатий (псориаз, ихтиоз).

Фенобарбитал повышает активность энзимов печени, которые обусловливают метаболизм гризеофульвина и понижают его терапевтическую активность. Catalano и Gullen показали, что при одновременном применении гризеофульвин понижает антикоагулянтный эффект вертерина. После отмены гризеофульвина антикоагулянтный эффект вертерина повышается. Барбитураты, применяемые вместе с гризеофульвином, могут стать причиной образования устойчивых к нему штаммов.

Некоторые лекарства действуют, оказывая влияние на энзимы (83), как либераторы гистамина и на практике приводят к поражениям кожи

[1] См. Лекарственные поражении слизистой и полуслизистой полости рта при местном и парентеральном применении антибиотиков.

(эритемо-уртикариальные сыпи), аналогичные аллергическим реакциям, но без осуществления реакции антиген-антитело, т. е. без предварительной аллергизации и образования антител. Подобным действием обладают одно- и двуосновные алкиламины, кватернерные соединения аммония, морфин, папаверин, кодеин, стрептомицин, антигистаминовые препараты, гидралазин, атропин, некоторые протеолитические ферменты, бактериальные токсины, яды некоторых насекомых и др. (177).

Исследования Telford и West показали, что на крыс глюкокортикостероиды действуют подобно гистаминолибераторам, угнетая частично гистидиндекарбоксилазу печени, а по мнению Schayer, кортизон приводит к освобождению гистамина, и то преимущественно в коже. Code установил, что у человека кортизон повышает количество гистамина в моче. Баждеков, Божков, Дурмишев обнаружили, что гидрокортизон при внутривенном введении повышает уровень гистамина в плазме у предварительно сенсибилизированных кроликов. Это повышение сопровождается картиной гистаминового шока.

Эритематозные, цианотические изменения кожи и кровоизлияния в ней могут наблюдаться при дистромбоцитозе, в результате воздействия на энзимные системы гемопоэза (мегакариоциты). Подобное влияние могут оказать и цитостатические средства, хлорамфеникол, сульфаниламиды, препараты пиразолона, фенилбутазон, диуретические средства, антигистаминовые препараты, ПАСК, тиосемикарбазон. Синтетические противомалярийные средства могут ингибировать глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу и привести не только к гемолизу, но и к поражениям кожи.

Mom, применяя гистологические, гистохимические и биохимические методы, изучал у больных обыкновенным псориазом и ихтиозом влияние кортикостероидных гормонов и анаболических средств на некоторые энзимы, имеющие отношение к кератинизации эпидермиса. Он обнаружил изменения эстераз, фосфатаз, полученных из экстрактов рогового слоя кожи исследованных больных. Kattso и Tanabe изучили локальное действие кортикостероидов на тканевое дыхание кожи. Они установили, что кортикостероиды ингибируют цитохром-С-редуктазу.

Аллергизация к медикаментам. Не подлежит сомнению, что аллергические кожные реакции, как результат лекарственной терапии, представляют частые и, может быть, наиболее частые явления. Они подробно рассмотрены в руководстве по аллергологии. Дело в том, что на практике понятиями аллергия, аллергические кожные реакции злоупотребляют, забывая о других механизмах, приводящих к поражению кожи лекарствами. Вызываемые воздействием лекарств аллергические поражения кожи являются неспецифическими. Различные лекарства могут вызывать одни и те же поражения кожи, а, с другой стороны, одно и то же лекарство в зависимости от случая может вызывать разнообразную дерматологическую симптоматику. С этой точки зрения этиологический диагноз лекарственной аллергии очень труден. Все же некоторые медикаменты, как: пенициллин, АКТГ, инсулин, витамин B_1, вызывают в основном уртикариальные реакции, тогда как слабительные средства (фенолфталеин) и антипирин обусловливают появление преимущественно так называемых фиксированных экзантем.

Большинство лекарств, в частности синтетические химиотерапевтические средства, играют роль неполных антигенов (гаптенов). Они стано-

вятся настоящими антигенами после соединения с протеинами организма. Это обстоятельство также является не последней причиной, обусловливающей трудность постановки диагноза медикаментозной аллергии.

Клинически истинные аллергические медикаментозные поражения кожи трудно отличить от поражений, возникающих в результате непосредственного освобождения гистамина и других медиаторов и биологически активных веществ, от поражений в результате фармакотоксикоза, пониженного порога переносимости, биотропизма и пр. Средства диагноза и дифференциального диагноза лекарственных поражений кожи описаны в отдельной главе.

Образования опухолей кожи и лекарственная терапия. В результате лекарственной терапии в коже могут образоваться также доброкачественные и злокачественные опухоли. Прототипом подобных поражений являются базоцеллюлярные и спиноцеллюлярные раки после длительного применения мышьяковистых препаратов и после продолжительного внешнего контакта со смолами, содержащими канцерогены (бензпирены). Доброкачественные опухоли кожи могут развиваться при длительном применении препаратов брома и йода.

Лекарственные поражения кожи могут возникнуть в связи со всеми известными механизмами вредного влияния медикаментов на различные структурные элементы и функциональные отправления органов и систем организма. Помимо этого, существуют также и специфические механизмы, обусловливающие медикаментозное поражение кожи. Медикаментозное поражение кожи можно наблюдать не только при применении лекарств с целью лечения дерматологического заболевания, но и при любом применении лекарства. Именно поэтому лекарственные поражения кожи наблюдаются чаще всего. В одних случаях они появляются и ограничиваются исключительно на коже. В других случаях развиваются несоподчиненные, одновременные поражения кожи и других органов и систем. В третьих случаях дерматологическая симптоматика появляется только как дополнительная к (преимущественно) пораженным другим органам и системам. Однако во всех случаях дерматологические симптомы лекарственной болезни, несмотря на то, что они могут быть неспецифическими в отношении вызвавших их лечебных средств, при дифференциальном диагнозе их с различными кожными заболеваниями оказываются в большинстве случаев относительно специфическими и позволяют раньше других симптомов и наиболее точно направить диагностическое мышление на вероятную лекарственную болезнь.

Таким образом частота и диагностическое значение лекарственных поражений кожи делают необходимым прежде всего рассмотрение их в нашем труде, а также и обязательное знание их каждым врачом.

КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ, СИНДРОМЫ И КОЖНЫЕ БОЛЕЗНИ, СВЯЗАННЫЕ С ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИЕЙ

Как было сказано выше, поражения кожи лекарствами могут быть выражены только отдельными (моносимптоматическими) или комбинированными изменениями на коже, в виде определенных болезненных синдромов или же напоминать некоторые известные кожные болезни. Ниже последовательно описываются эти три группы лекарственных поражений кожи.

МОНОСИМПТОМАТИЧЕСКИЕ И КОМБИНИРОВАННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ КОЖИ

Pruritus — Зуд

Зуд является симптомом при большинстве лекарственных экзантем. Во многих случаях, однако, он встречается без других объективных кожных изменений, причем может до конца оставаться изолированным симптомом, или же после него появляется медикаментозная экзантема. Изолированный зуд, или зуд в сочетании с другими симптомами, может быть вызван воздействием мышьяка, барбитуратов, белладонны, препаратов золота, кофеина, инсулина, никотиновой кислоты, опиатов, пенициллина, сульфаниламидов, лечебных сывороток и вакцин, тиосемикарбазона, тиоурацила, витамина B_1, витамина D_2, атофана, снотворных средств (адалин, веронал и др.) и многих других лекарств. Медикаментозно-обусловленный зуд может быть ограниченным или диффузным, постоянным или приступообразным, или колеблющимся и может развиваться по всем перечисленным выше патогенетическим механизмам — от аллергической сенсибилизации до предопухолевого поражения кожи, в зависимости от вида лекарственного средства и почвы, на которую он воздействует.

Erythema — Эритема

Медикаментозная эритема может быть выражена в виде отдельных или множественных эритемных пятен, локализованных на коже лица, спины и предплечий. Иногда эти эритемные небольшие пятна напоминают розеольные пятна при вторичном сифилисе и другие инфекционные экзантемы. Таковы эритемы при лечении препаратами йода, бутазолидина, пенициллином, стрептомицином, антипирином и др. Иногда эритемы эволюируют до конца как чистые эритемные пятна, но во многих случаях на них развиваются везикуло-буллезные, уртикарные, папулезные или иного вида патологические изменения.

Эритемы на ладонях и подошвах чаще всего возникают в результате лечения мышьяком (173).

Urticaria. Oedema Quincke — Крапивница. Отек Квинке

Почти в 80% случаев отек Квинке развивается в результате медикаментозного лечения. Он локализуется чаще всего на коже лица, особенно на веках и губах. Женщины болеют вдвое чаще мужчин. Он редко наблюдается у грудных детей. В 20—30% случаев поражение может охватить слизистую полость рта, глотку и гортань. Отек Квинке сопровождается сильным зудом и чувством натяжения или растягивания. Регионарные лимфатические узлы иногда увеличиваются. Могут возникнуть также астматические явления. Отек Квинке может появиться через несколько часов после приема данного медикамента или 8—14 днями позднее — в таком случае он развивается при клинической картине сывороточной болезни, когда нарушается и общее состояние организма (явления со стороны суставов, нервной системы). Отек Квинке может возникать и на других участках кожи, в сочетании с уртикариальной сыпью или самостоятельно. Как лекарственная крапивница, так и отек Квинке могут быть обусловлены применением следующих медикаментов: ацетизала, мышьяка, брома, барбитуратов, хинина, хлортетрациклина, наперстянки, препаратов золота, димеркаптола, формальдегида, инсулина, гризеофульвина, изониазида, йода, контрастных веществ для рентгенографии, содержащих йод, кодеина, камфоры, мепробамата, морфина, опия, антигистаминовых препаратов, пенициллина, фенацетина, фенолфталеина (рис. 2), производных пиперазина, АКТГ, стрептомицина, сульфаниламидов, тиосемикарбазона, тиоурацила, висмута, витамина B_1 и многих других.



Рис. 2. Высыпание под влиянием фенолфталеина — фиксированный тип (по Andrews).

Erythema diei nonae — Эритема девятого дня

При этом заболевании речь идет о сравнительно диффузной эритеме, появляющейся в интервале между вторым и девятнадцатым днем, чаще всего на 9-ый день, после приема первой дозы данного медикамента. Эритема напоминает сыпь при скарлатине, кори, краснухе. Сопровождается повышенной температурой, чаще комбинируется с гиперемией неба и гипертрофией миндалин. Лимфатические узлы увеличиваются редко. У небольшого числа больных наблюдаются симптомы и со стороны внутренних органов — нефрит, желтуха, агранулоцитоз и кровоизлияния. Эритема может сопровождаться зудом, а на более поздних стадиях и шелушением. Эволюция обычно короткая (3—7 дней). Millian идентифицирует эритему девятого дня с инфекционными эритемными заболеваниями (скар-

латина, корь, краснуха), считая, что лекарства активируют инфекционных возбудителей этих заболеваний. Howe и сотр., Tzanck и Sidi считают эритему девятого дня явлением, подобным феномену Санарелли—Шварцмана. Согласно некоторым авторам, в патогенезе этой эритемы также играет роль и возбуждение вегетативной нервной системы. В большинстве случаев после отзвучания описанных явлений можно продолжить лечение болезни вызвавшим появление эритемы медикаментом. Некоторые авторы считают, что после исчезновения эритемы могут развиться осложнения со стороны органов и эритродермия, поэтому не рекомендуют продолжать лечение. По Földvari, лишь спустя 4—8 недель после затихания кожных симптомов можно возобновить применение того же медикамента. Помимо мышьяковисто-бензольных препаратов и других солей металлов, эритему девятого дня могут вызвать барбитураты, хинин, препараты золота, опий, ртуть, стрептомицин, сульфаниламиды (прил. 1), тиоурацил и др.

Erythema fixum

Название фиксированная лекарственная эритема дал Brocq (1894) по поводу одного случая, когда каждый раз после приема антипирина у пациента в одном и том же месте кожи появлялась округлой формы эри-



Рис. 3. Erythema fixum после применения антипирина.

тема фиолетового цвета, размерами с монету. Дисковидный эритематод (фиксированная эритема) является типичной аллергической кожной реакцией. Очень малые дозы лекарственного вещества могут привести к развитию такой клинической картины.

Морфология дисковидного эритематода (рис. 3) не зависит от химических и фармакологических свойств медикамента. Чаще всего он появляется на третьем десятилетии жизни. По данным Furuya и сотр., такая эритема наблюдается у 0,43% всех амбулаторных больных в дерматологических клиниках. Другие авторы (153) приводят сравнительно более низкие цифры (0,17%). По частоте локализация дисковидного эритематода может быть следующей: на слизистых и полуслизистых губ — в 40%

случаев, в области половых органов — 20%, на пальцах и между пальцами — в 14%, на тыльной поверхности кистей — в 11,3%, около ноздрей (на крыльях носа) — около 5%, на голове — в 1%, и в анальной области — в 1%. Нередко он локализуется на коже туловища и в складках, однако излюбленными местами локализации этого заболевания являются переходные зоны кожи в слизистые. Предпочтительными местами являются разгибательные поверхности кожи. Описывается дисковидный эритематод с кольцевидным расположением высыпаний с бледнеющим центром и активной периферией. Такие формы наблюдаются на следах после укуса насекомыми или на рубцах после опоясывающего лишая.

Чаще всего появление дисковидного эритематода обусловлено применением барбитуровых препаратов — в 76% случаев, прежде всего барбитуровой кислоты — 62%, аминопирина — 14%, сульфатиазола — 8%, антипирина — 5%, фенацетина — 2%, сульфагванидина — 1%, антигистаминовых препаратов, брома, хинина, фенотиазина, препаратов золота, эфедрина, хлортетрациклина, окситетрациклина, пенициллина, фенолфталеина, салицилатов, ртутных препаратов. В прошлом эти эритемы чаще всего вызывал антипирин, а теперь — барбитураты. Характерно возникновение фиксированной эритемы при каждом повторном применении медикамента в тех же местах, независимо от появления новых пятен.

Патогенез дисковидного эритематода, хотя и неполностью, сравнительно наиболее подробно изучен, и эти исследования особенно интересны. Они проливают довольно много света на вопросы медикаментозных поражений кожи вообще. Считают наиболее вероятным патогенезом этого явления аллергический патогенез, но неопределенного типа — ни определенно раннего типа, ни определенно позднего типа.

Эпикутанный тест в 30—40% случаев дисковидного эритематода положителен. Так, Furuya и сотр. у 11 больных из 17 пациентов с дисковидным эритематодом, доказанным экспозиционным тестом, наблюдали положительные реакции, из которых десять были обусловлены применением барбитуратов. У 6 больных эпикутанный тест оказался отрицательным (люминал, адинорм, барбитал, сульфаизанидорм, сульфадиацин). Накожный тест при этой эритеме обычно испытывается в том месте, где полностью отзвучало воспалительное явление. Положительный результат выражается местным покраснением, отеком или появлением сгруппированных пузырьков. Время реакции менее суток. При проведении эпикутанного теста у больных с дисковидным эритематодом очень важно выбрать подходящее место и хорошую растворимость испытываемого лекарственного вещества.

Furuya и сотр. провели гистологическое изучение динамики дисковидного эритематода, вызванного барбиталом. В начальной стадии (через 3 часа после появления эритемы) в средних и глубоких слоях дермы наступает расширение тонкостенных сосудов с околососудистыми лимфоцитарными инфильтратами, с небольшим количеством эозинофилов. Изменения сосудистой стенки окрашиваются гомогенно, эозинофильно и напоминают картину фибриноидной или гиалиновой дегенерации. Изменений в эпидермисе не обнаруживают. В более поздней стадии (через 10 часов после приема лекарства) наблюдается расширение сосудов в сосочковом слое дермы с фибриноидными изменениями сосудистой стенки и

околососудистыми круглоклеточными инфильтратами: в базальном слое — гидропическая дегенерация с образованием капелек гиалина. При дисковидном эритематоде с пузырями весь эпидермис в области краев пузыря оказывается некробиотическим. Имеет место субэпидермальное образование пузыря. В нем обнаруживают немного лимфоцитов, нейтрофилов и эозинофилов. В верхнем и среднем слоях дермы наблюдаются сосудистые изменения и околососудистые инфильтраты, как в начальной стадии. В конечных стадиях дисковидного эритематода под некротическим старым эпителием обнаруживают скопления меланина и 2—3 слоя регенеративных эпителиальных клеток. В промежутке между старым и новым слоями эпителия накапливаются хроматофоры. Главной характеристикой дисковидного эритематода, по данным Stritzler и Koff, являются ретикулярная дегенерация, преждевременное ороговение и паракератоз, наблюдаемые в роговом слое кожи, периваскулярные и гистиоцитарные инфильтраты с отдельными эозинофилами. Urse и Abramovitz поддерживают мнение, что дисковидный эритематод сходен с многоформной экссудативной эритемой. В редких случаях наблюдаются одновременно дисковидные эритематоды, вызванные двумя различными, химически не сходными лекарственными средствами, каждое из которых обусловливает появление определенного эритемного пятна (анальгетики и барбитал).

Интересные результаты были получены при исследовании больных дисковидным эритематодом при помощи некоторых иммунологических методов (агглютинационные и преципитационные). У некоторых больных при смешивании предполагаемого медикамента с сывороткой крови больного наблюдается агглютинация. Jamada для этой цели ввел новый агглютинационный метод: жидкое содержимое вызванного воздействием кантаридина пузыря, образовавшегося на пигментированных очагах дисковидного эритематода или на нормальной коже, смешивают с предполагаемым медикаментом. Жидкая часть содержимого пузыря дает положительную агглютинацию, иногда более сильную, чем с сывороткой крови больного. Из приведенных выше данных можно сделать заключение, что при дисковидном эритематоде главную роль играют связанные с тканями антитела, причем реакция антиген-антитело происходит в дерме (шоковый орган), а не в эпидермисе.

Везикуло-буллезные изменения кожи

Поражение кожи лекарствами может быть выражено и везикуло-буллезными изменениями. В одних случаях они напоминают картину просовидной сыпи (салицилаты), а в других — дисгидротической экземы (салицилаты, антипирин и др.), в третьих — везикулезные и буллезные изменения, подобные изменениям при вульгарной пузырчатке (йод). Особая форма буллезных экзантем — toxic epidermal necrolis (синдром Лайелля), который будет рассмотрен особо.

Везикуло-буллезные кожные изменения наблюдаются при применении аспирина, аминоптерина, мышьяка, атропина, барбитуратов, брома, бутазолидина, хинина, хлоралгидрата, хлортетрациклина, препаратов золота, йода, йодоформа, морфина, пенициллина, фенолфталеина, прокаина, салицилатов, сульфаниламидов (рис. 4, 5).

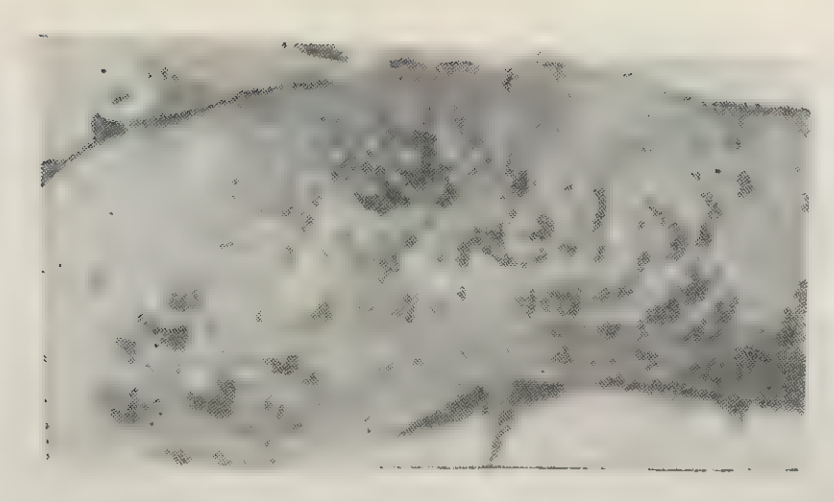


Рис. 4. Буллезное сульфатиазоловое высыпание (по Sutton).



Рис. 5. Дерматит, вызванный хромом (по Andrews).

Пустулезные изменения

Пустулезные изменения на коже, связанные с лекарственной терапией, обычно поражают отверстия фолликулов волос и сальных желез. Чаще всего они наблюдаются после приема лекарств, содержащих йод и бром, и ганглиоблокеров, содержащих бром. Известно, что йод и бром выделяются через отверстия этих фолликулов. Клиническая картина напоминает картину обыкновенных угрей. В таком случае говорят о бромных или йодных угрях. Угреподобные пустулезные изменения на коже могут наблюдаться также и после применения половых гормонов, АКТГ, но прежде всего после применения кортикостероидных гормонов и лекарственных средств, стимулирующих функцию надпочечников. Strass, Kligmann, Pochi считают, что стероидные гормоны воздействуют непосредственно на сальные железы кожи. Однако отличие от настоящих акне в том, что при кортизоновых угрях сальные железы не гипертрофируются (242 и др.).

При лекарственных акне наблюдаются также и фолликулярные роговые пробки, в которых обнаруживают обилие бактерий. Интересно,

что лекарственные угреподобные высыпания почти не наблюдаются после пубертатного возраста. Туберкулостатические средства (ГИНК и ПАСК) часто вызывают угреподобные изменения (Amann, собственные наблюдения). Этим изменениям свойственны признаки кортизоновых угрей. Под влиянием указанных медикаментов можно наблюдать усиление уже имеющихся обыкновенных угрей с увеличением самих сальных желез.

Exanthema scarlatiniforme — Скарлатиноформное высыпание

Скарлатиноформные и кореподобные эритемы являются нередким выражением лекарственных поражений кожи не только при эритеме девятого дня, однако, при этом отсутствуют остальные признаки, характеризующие эту эритему. Подобные высыпания нередко затрудняют диагноз при отличии их от истинной скарлатины и кори. Постановка диагноза становится особенно трудной, даже и невозможной, когда высыпание сопровождается энантемой, повышенной температурой, нарушением общего состояния, явлениями интоксикации, недомоганием. Бывают случаи, когда таких больных госпитализируют в инфекционные больницы. Клинический анализ в таких случаях следует проводить очень внимательно и углубленно.

Лекарственная скарлатиноформная сыпь нередко сопровождается геморрагиями в коже, отеком век и губ, зудом. Эта сыпь может быть вызвана применением: аспирина, мышьяка, барбитуратов, хинина, хлоралгидрата, наперстянки, препаратов золота, эфедрина, гризеофульвина, йода, камфоры, кодеина, кокаина, опия, пенициллина, грибковых вакцин, прокаина, ртути, салицилатов, лечебных сывороток, стрептомицина, атофана, сульфаниламидов, висмута.

Exanthema morbiliforme — Кореподобное высыпание

Кореподобные высыпания наблюдаются при применении барбитуратов, антигистаминовых препаратов, мышьяка, хинина, хлоралгидрата, препаратов золота, гризеофульвина, мепробамата, новарсенола, опия, пенициллина, салицилатов, стрептомицина, сульфаниламидов, лечебных сывороток.

Скарлатиноформная и кореподобная сыпи нередко протекают при картине так наз. rash-высыпания. Оно характеризуется быстрым началом и отзвучанием, большой рассеянностью и сравнительно поверхностным расположением сыпи. Некоторые авторы, как Haustein и Kleine—Natrop, допускают наличие особого способа контакта с лекарственным веществом, способа резорбции его и шокового органа, причем состояние этих факторов способствует осуществлению или неосуществлению клинической реакции.

Purpura — Пурпура

Пурпурические изменения в коже в результате лекарственного лечения могут быть самостоятельными или нередко сочетаются с другими изменениями кожи — кореподобной, скарлатиноформной сыпью, крапивницей и др. Лекарственная пурпура может быть тромбоцитопенической.

В других случаях она обусловливается нарушением стенок малых сосудов. Многие медикаменты поражают одновременно костный мозг и капилляры. Некоторые медикаменты (глюкокортикоиды) приводят к появлению пурпурических сыпей вследствие нарушения соединительной ткани. При нормальном состоянии венозных сосудов при лекарственных пурпурах иногда наблюдается картина макро- и микроскопических поражений артериальных сосудов (106, 107). Heints описывает лекарственную пурпуру, картина которой сходна с картиной пурпуры Майохи и лихеноидного пигментного дерматита. Veltman описывает подобную пурпуру с картиной пурпуры Майохи после применения адалина. Пурпурические сыпи вызывает применение: мышьяка, атропина, барбитуратов, бромидов, хинина, эрготамина, препаратов золота, гризеофульвина, гепарина, йода, производных фенотиазина, пенициллина, преднизона и АКТГ, ртутных диуретиков, салицилатов, лечебных сывороток, стрептомицина, сульфаниламидов, танина, туберкулина, тиосемикарбазона. Выше было отмечено, что геморрагии в коже могут возникать и после лечения антибиотиками в результате угнетения образующих витамин К свойств микробной флоры кишечника.

Erythrodermia — Эритродермия

Лекарственные эритродермии, или генерализованный лекарственный дерматит, относятся к наиболее тяжелым осложнениям медикаментозного лечения. Первые проявления локализуются в складках кожи. Позднее изменения сливаются и покрывают все тело, кожа становится сильно гиперемированной, отечной, инфильтрированной, местами образуются пузыри и участки ее покрываются эрозированными и мокнущими изменениями. Позднее начинается шелушение чешуйками. Нередко волосы становятся редкими, вплоть до их полного выпадения, ногти ломаются. Часто развиваются пиококковые инфекции. Иногда эритродермия сопровождается общими симптомами — ознобом, повышенной температурой, поносом, похуданием и генерализированным увеличением лимфатических узлов.

Эритродермия, или генерализованный дерматит может возникнуть в результате лечения атебрином, барбитуратами, хинином, хлорохином, препаратами золота, изониазидом, новарсенолом, пенициллином, прокаином, стрептомицином, сульфаниламидами, витамином B_1, висмутом и при применении ДДТ.

Гиперкератозы

Как большинство врожденных и приобретенных гиперкератозов (кератодермии), так и возникающие в результате лекарственной терапии гиперкератозы локализуются прежде всего на коже ладоней и стоп. Они появляются в результате длительного применения мышьяка, атебрина, золотых и мышьяковисто-бензольных препаратов. Обычно изменения развиваются симметрично. Различают две клинические формы: поражение целых ладоней и стоп и ограниченные бородавчатые скопления. При первой форме кератозные скопления локализуются на коже тенара и гипотенара. Окраска скоплений желтого или коричневого цвета. Когда

кератозы распространяются и охватывают тыльную поверхность кисти, и пальпацы стоп, они напоминают картину ограниченного ихтиоза (173). Если они достигли определенного развития, то, несмотря на отмену применения мышьяка, кератозы остаются на месяцы и даже годы. Kennedy описывает больного, у которого гиперкератозы оставались в течение 20 лет. Mayr наблюдал больного, которого по поводу чешуйчатого лишая лечили в течение 6 лет мышьяком. На 4—5-ом году лечения у него появились ладонный и подошвенный кератоз с множеством бородавчатых разрастаний, которые спустя 24 года после прекращения лечения мышьяком оставались неизмененными. Эти кератозы были нечувствительны к любому лечению и их очень трудно можно было отличить от врожденных ладонных и подошвенных кератозов. Kumer наблюдал наличие лекарственных кератозов в области локтей и коленей. Mackenzie описывает роговые наслоения на груди, животе и между лопатками. Ormsby, Potesta и Mayr наблюдали общие диссеминированные кератозы на коже лица, шеи и конечностей. В частности, мышьяк склонен вызывать образование ясно выраженных кератозов при дерматозах, характеризующихся нарушенным (повышенным) ороговением, как при псориазе. Иногда кератозы могут комбинироваться с нарушениями пигментации в виде диффузных или ограниченных гиперхромий.

Дисхромии

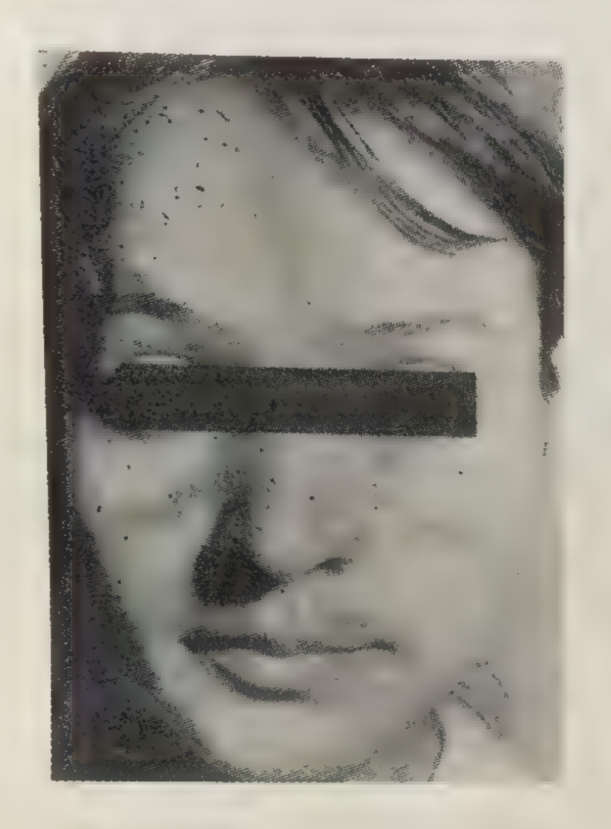
Изменения пигментации кожи в результате лекарственной терапии наблюдаются довольно часто. Чаще речь идет о гиперхромиях, которые в свою очередь могут обусловливаться отложением самого медикамента в коже или скоплением под влиянием медикамента избытков меланина или содержащего железо пигмента (гемосидерин). Лекарственные гиперхромии можно наблюдать после лечения аспирином, мышьяком, атебрином, кальциферолом, хинином, препаратами золота, пенициллином, фенолфталеином, фенацетином, нитратом серебра, сульфаниламидами, висмутом, при использовании противозачаточных средств и др. (рис. 6, 7).

Tufanelli, De Graciansky, Grupper, Pirguet и Weissenbach описывают пигментации на слизистых и коже после лечения резохином и флавокином.

De Graciansky и сотр. наблюдали пятнистые, серовато-синие пигментации на небе, ногтях больших пальцев и разгибательной поверхности голеней. Tufanelli обнаружил пигментации у 25 из 300 больных, принимавших противомалярийные средства. У 11 больных была пигментация передней части голени, у 9 — пигментации неба, у 4 — диффузный меланоз лица. Эти пигментации оставались еще долгое время после прекращения лечения.

Гистологическим исследованием устанавливается отложение меланина, гемосидерина и наличие капиллярита с выходом форменных элементов крови. Гистологическое исследование (158) показывает, что это гемосидериновая пигментация, при которой гемосидерин связан с субстанцией липидного характера. Действие резохина в патогенезе пигментных нарушений считают действием антиметаболита дезоксирибонуклеиназы. Young (1958) считает, что желтовато-серо-коричневая окраска подверженных действию света участков кожи, как и слизистых

(рот, влагалище, задний проход, белки глаза) вызвана хинолиновым кольцом, а это объясняется тем, что хинин, имеющий такое же кольцо, причиняет появление подобных пигментаций. Tufanelli описывает подобные пигментации, встречавшиеся часто, когда для лечения малярии широко применялись противомалярийные средства. Ludwig, Toole и Wood наблюдали картину охроноза у мужчины 46 лет после длительного лечения



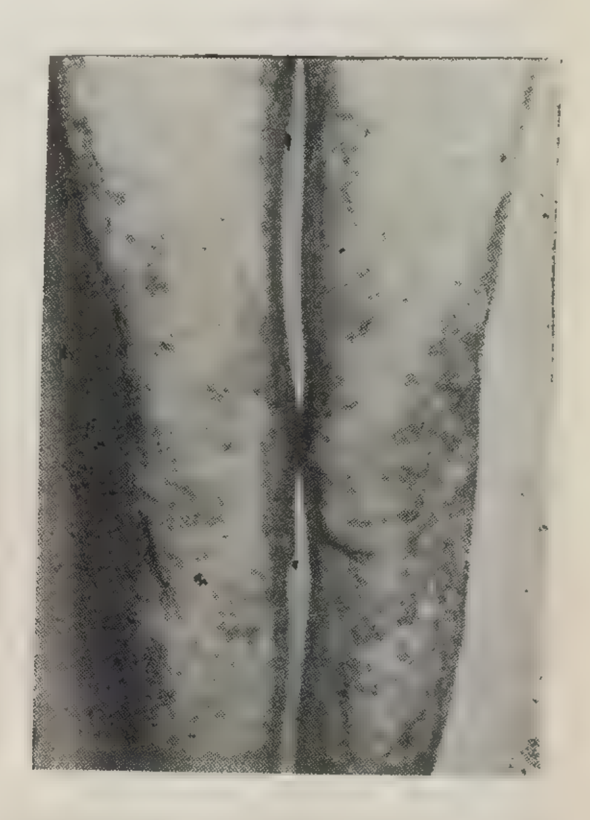


Рис. 6. Хлоазма после использования противозачаточных средств (по Спирову).

Рис. 7. Депигментация и гиперпигментация, вызванные неоарсфенамином (по Sutton).

кинакрином. Пигмент исследовали гистохимически и установили, что он содержит железо и гемосидерин. По данным других авторов (271), в гиперхромных пятнах не обнаруживают железа. Гистологически устанавливается, что пигмент располагается внутриклеточно (в хроматофорах и внеклеточно. Исследования на наличие железа были отрицательными, а на серебро — положительными. Campbell считает, что это меланиновый пигмент. Он предполагает, что гемосидерин является случайным компонентом.

Хлорокин не является ингибитором тирозин-меланиновой реакции, а желто-красного пигмента, который, может быть, появляется под действием триптофана.

Rosselini наблюдал появление пигментации в виде брызг на коже после применения мышьяка. Nielsson описывает депигментацию после применения мышьяка — депигментированные участки среди пигментаций.

При длительном лечении препаратами фенотиазина появляются пигментации, картина которых сходна с картиной аргирии (213).

Гангрена конечностей

Гангрена конечностей в лекарственной терапии наблюдалась при применении антикоагулянтсв (дикумарол), барбитуратов (барбитал), эрготамина, фенола и при внутриартериальных переливаниях крови (146).

Атрофии, гипертрофии и изъязвления кожи

Атрофические изменения кожи, как и гипертрофии и изъязвления, появляющиеся после лекарственного лечения, сравнительно мало известны, поэтому врачи редко имеют их в виду в практике. Однако такие лекарственные поражения существуют. При сбщей терапии кортикоидными гормонами наблюдается в основном на передней поверхности груди диффузная атрофия кожи. При этом сальные железы сильно выступают над поверхностью кожи. Преимущественно на коже лица появляются угревидные папулы и плоские узелки, которые в одних случаях напоминают хроническую красную волчанку (форма tumidus), в других — световые дерматозы и узелковые инфильтраты при гемобластозах, а в третьих — лимфоцитарные инфильтраты (Jessner и Kanof). Такие инфильтраты иногда изъязвляются, центр их втягивается внутрь и они напоминают фурункул или гемобластому (после лечения йодом и бромом и при приеме анальгетиков) (Steigleder). Кровоточащие изъязвления кожи, развивающиеся по механизму феномена Санарелли—Шварцмана, описаны Meyer—Rohn. Появляются изменения на коже лица типа луны или спины буйвола; гинекомастия у мужчин наблюдается не только после лечения стероидами, эстрогенными гормонами, но и после лечения ГИНК, гонадотропином, препаратами фенотиазина и др.

При лечении цитостатиками группы аминоптерина появляются очень быстро афтоподобные изъязвляющиеся изменения на местах имеющегося поражения кожи (псориаз), или независимо от него, сочетающиеся с подобными изменениями и на слизистых и подслизистых.

Узелковые изменения с изъязвлениями или без изъязвлений

В связи с лекарственной терапией можно наблюдать появление узелковых изменений на коже в сочетании с изъязвлением или без него. Такие изменения являются результатом сосудисто-аллергического патогенеза, причем лекарство играет роль аллергена, или же появляются в результате развития феномена Санарелли—Шварцмана.

Клинически они напоминают сыпи узловатой эритемы, индуративной эритемы, кожные изменения при узловатом периартериите (72, 73). Чаще всего они проявляются после лечения сульфаниламидами, пирамидоном, противочазаточными средствами.

ВЫЗВАННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИЕЙ ОСОБЫЕ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

Помимо изолированных изменений на коже, развивающихся в связи с лекарственной терапией, во многих случаях это лечение вызывает совокупность поражений, синдромов, характерных для одной лекарственной болезни.

Синдром, напоминающий острую или подострую красную солчанку

Прототипом этого синдрома является гидралазиновая красная волчанка. С дерматологической точки зрения считаем необходимым привлечь внимание к следующим особенностям этого синдрома:

Гидралазин не является ни единственным, ни наиболее часто приводящим к развитию этого синдрома медикаментом. Подобную роль могут играть также противоэпилептическое средство гидантоин, фенолфталеин (162), прокаинамид (148), пенициллин, фенилбутазон, сульфаниламиды, антибиотики тетрациклиновой группы (81), гризеофульвин, антипирин, золото, особенно стрептомицин (26) и переливание крови (119). В течение последних 10 лет в нашей клинике не наблюдался ни один случай лекарственно обусловленного синдрома красной волчанки, однако число случаев вызванных подобных синдромов и ухудшихся случаев красной волчанки после лечения стрептомицином, которые мы наблюдали за этот период, достигло 7.

С другой стороны, гидралазин и перечисленные медикаменты могут вызывать лекарственные поражения кожи различного типа, поэтому возможность диагностировать ошибочно, без компетентной консультации, лекарственную сыпь неэритематодного типа как красную волчанку большая. Даже у больных с имеющейся красной волчанкой, которые подвергаются лекарственной терапии по поводу другого заболевания, может появиться лекарственная сыпь иного типа и ее ошибочно могут принять за красную волчанку. Появление при лекарственной терапии эритемной сыпи даже с присутствием ЛЕ-клеток еще не является доказательством лекарственного синдрома красной волчанки.

Для *диагноза* красной волчанки необходимо наличие специфического по виду и локализации высыпания со специфическим перифолликулярным, фолликулярным и экстрафолликулярным гиперкератозом, интерстициальной атрофией кожи, неспецифических гистоморфологических и гистохимических структур поражений.

Наши наблюдения за появлением и развитием красной волчанки после лечения стрептомицином или ухудшением имеющейся красной волчанки и эволюцие ее, обусловленной этим лечением, из хронической дисковидной в диссеминированную подострую и острую форму убеждают нас в том, что по существу нельзя говорить о каком-либо специальном лекарственном эритематозном синдроме, а о настоящей красной волчанке, развивающейся в связи с лекарственным лечением.

Иначе обстоит вопрос о том, что обусловленная гидралазином и вообще лекарством красная волчанка дает новые возможности для экспериментального изучения этиологии и *патогенеза* красной волчанки.

С практической точки зрения мы обращаем внимание на особую опасность, которой подвергаются такие больные при лечении их стрептомицином. С одной стороны, необходимость проведения антибиотического лечения по различным поводам больных красной волчанкой нередко заставляет назначать стрептомицин. С другой стороны, все еще неокончательно отброшенное, хотя оно устарело и несостоятельно, мнение о наличии связи красной волчанки с туберкулезной инфекцией удваивает опасность подвержения больных именно лечению стрептомицином.

Syndroma Stevens—Johnson, Синдром Стивенса—Джонсона (Ectodermosis pluriorificialis erosiva)

Другим проявлением непереносимости лекарства является синдром Стивенса—Джонсона. Это тяжело протекающая форма экссудативной многоформной эритемы. Мнение различных авторов относительно места этого синдрома среди лекарственных поражений кожи противоречиво. Basex и др. считают, что у этой болезни большая близость, даже нозологическое единство с синдромом Лайелла. По их мнению, плюриорифициальный эктодермоз является самой легкой формой, синдром Стивенса—Джонсона средне тяжелой и синдром Лайелла очень тяжелой формой одного и того же синдрома. Это распределение по формам полезно тем, что в случаях с первыми двумя синдромами внимание сосредотачивается на третьем, имеющем самый плохой прогноз синдроме. Еще Kaposi и после него большинство современных авторов (27, 167, 87) считают синдром Стивенса—Джонсона разновидностью многоформной экссудативной эритемы.

Заболевание начинается общим недомоганием и головной болью, болями в горле, кашлем, насморком, светобоязнью. Иногда обнаруживают атипичную и скоропреходящую пневмонию. У всех больных наблюдается появление эрозий на слизистых полости рта, глотки, языка, миндалин и десен. На отечной и сильно покрасневшей слизистой появляются эрозии, которые изъязвляются, сливаются и покрываются грязновато-сероватого цвета налетами. Изменения конъюнктив могут быть катаральными, пленчатыми, геморрагическими, причем поражение может охватить и корнею (87). Изменения в области половых органов наблюдаются чаще у мужчин и выражаются в быстро изъязвляющихся эритемах и пузырях. Кожные сыпи бывают эритемно-пятнистого вида или же в виде эритемы-ирис. Буллезные сыпи появляются на покрасневшей основе и содержимое их мутное и кровянистое. Поражение может охватить и почки (19). Синдром Стивенса—Джонсона иногда развивается в связи с различными лекарствами, но особенно после применения барбитуратов, антипирина, сульфаниламидов.

Necrolysis epidermalis toxica (Syndroma Lyell) — Синдром Лайелла

Речь идет о давно известном синдроме, ошибочно диагностированном и обозначаемом в прошлом как острая злокачественная пузырчатка, pemphigus acutus febrilis gravis, toxicodermia bullosum (120). Еще до описания синдрома Лайеллом сообщали о случаях, когда после лечения пенициллином на седмой день появлялась эритемная экзантема, вслед за которой быстро наступали везикулезно-эксфолиативные изменения, напоминающие ожоги второй и третьей степени, т. е. вполне совпадающие с описанным позднее синдромом Лайелла (173).

В 1956 г. Lyell описал синдром, названный им toxic epidermal necrolysis, который позднее Solterman и другие авторы переименовали в epidermolysis necrotica combustiformis, epidermolysis acuta combustiformis, pemphigus acutus (140); toxicoderma bullosa (120); «синдром обожженной кожи» (83, 131).

Токсический эпидермальный некролиз может появиться в любом возрасте. При обзоре литературы установлено учащение этого заболевания в настоящее время. Оно характеризуется генерализованной зудящей эритемой и быстрым развитием пузырей в эпидермисе (в поверхностных слоях его), а затем слущиванием кожи, как при ожоге. Одновременно с этим поражаются и конъюнктивы.

При *гистологическом исследовании* устанавливают некроз эпидермиса, непосредственно с ним образуются спонгиозная ткань и пузыри, локализованные как внутри, так и под эпидермисом, а базальный слой подвергается гидропической вакуолизации (201, 114). В дерме обнаруживают гиперемию, периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты.

Lyell, Solterman, Rietschel наблюдали незначительные изменения в дерме, или же вообще не обнаруживали таковых. При гистоморфологическом исследовании по наблюдаемым изменениям кожи нельзя сделать заключения, имеет ли место токсический или аллергически-гиперергический синдром. Георгиева и сотр. обнаруживают изменения в ядрах большинства клеточных элементов у одной из леченных ими больных. Эта находка интересна потому, что обычно антигены фиксируются на ядерном белке и митохондриях. Еще Lyell и Solterman описали изменения кровяных клеток. Они говорят о токсемии с изменениями ядер, приводящими к утрате их структуры. Наблюдались также и моноцитоидно-эндотелиальные клеточные формы. В мазках, взятых из очагов поражений, обнаруживают клетки в процессе дегенерации. Jadassohn, Paillard установили наличие атипичных форм лимфоцитов и моноцитов, а Jaeger, наряду с токсическими грануляциями, находил плазмоциты, промиелоциты, метамиелоциты и миелоциты.

Reichenberg описывает токсические изменения в клетках. Наблюдались кариорексис, кариолиз и пикноз ядер. Такие токсико-дегенеративные изменения обнаруживали в острой стадии заболевания. В протоплазме устанавливают просветления с периферически смещенным пикнотическим ядром с ядерной пыльцой. Reichenberg считает, что тот же агент, который вызывает лизис эпидермиса, лизирует и ядра. Эти гематоморфологические изменения напоминают ЛЕ-клетки, но отличаются от истинного ЛЕ-феномена тем, что они не могут быть вызваны чужеродными лейкоцитами.

В последние годы в Софии под наблюдением врачей находились больные синдромом Лайелла (прил. 2, рис. 8). Больные были разного возраста, клиническая картина соответствовала описанной Лайеллом, причем во всех случаях роль медикамента как провоцирующего фактора была несомненной.

Интерес представляет пациентка в возрасте 46 лет (наблюдение Капнилова и Баждекова), которая часто принимала аспирин и анальгин по поводу головных болей и ревматических болей. Несколько дней спустя после очередного приема этих лекарств у нее появились петехии, особенно сильно выраженные и обильные на коже ягодиц и бедер, на которых быстро оформились глубокие некротические поражения, как при ожогах второй и третьей степени, а кожа около них была покрасневшей и геморрагической. Местами эти некрозы были настолько глубокими, что достигали глубоко расположенных кровеносных сосудов. Состояние больной было тяжелым, у нее наблюдался лейкоцитоз и нефропатия.

Гистологическим исследованием установили повреждение сосудов облитерирующего характера с проявлениями периартериита. Некротические массы медленно ограничивались и отторгались, а после излечения на месте язв оставались грубые рубцы. Клиническая картина и гистологическое исследование дают основание причислить заболевание этой

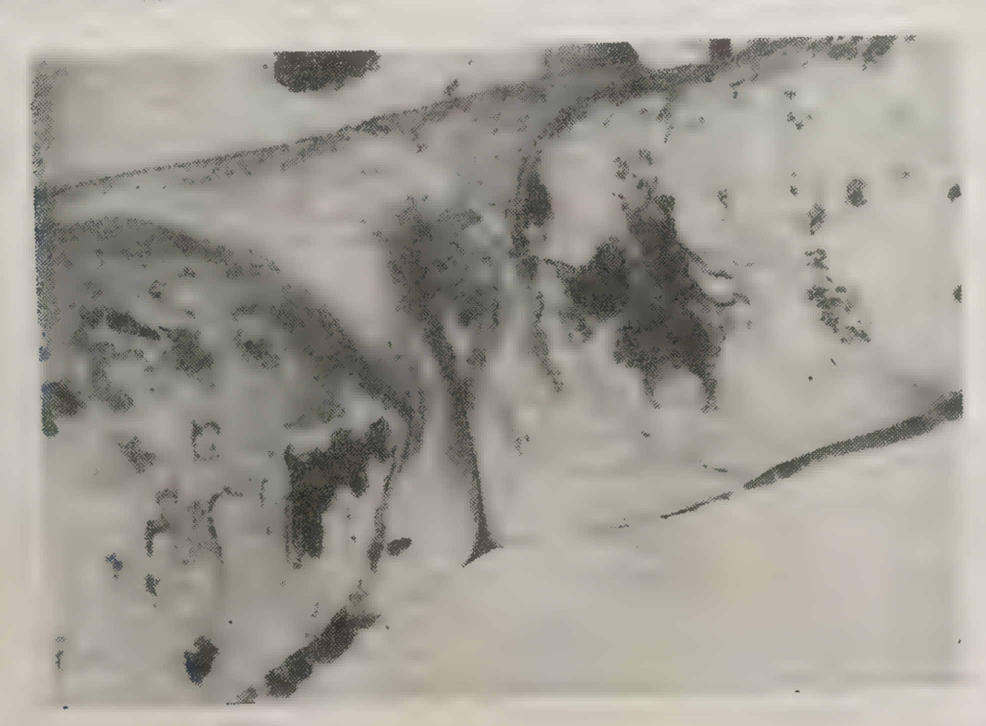


Рис. 8. Syndroma Lyell — редкая форма с глубокими язвенно-некротическими изменениями.

больной к атипичной и очень редкой форме синдрома Лайелла — epidermo- et dermolysis combustiformis acuta. Три подобных случая описывает Powrozny. В редких случаях синдром Лайелла может развиться на имеющемся уже псориазе, и в частности на psoriasis inverta и exsudativa (244).

Часто наблюдаются поражения г л а з. Они характеризуются рубцовыми изменениями век, язвами роговицы, которые могут привести к энуклеации глазного яблока (238); кератомаляции (собственные наблюдения).

Изменения со стороны глаз при синдроме Лайелла, сопровождаемые синехиями, сохраняющимися навсегда, напоминают конечную стадию глазной пузырчатки (195). Лечение изменений глаз сводится к предохранению конъюнктивального сака от вторичной инфекции, от адгезии век и симблефарона. При васкуляризации корнеи необходима кератопластика.

Изменения со стороны н е р в н о й с и с т е м ы: могут наблюдаться симптомы как при опухоли мозга или парезы нижних конечностей.

На вскрытии почти всегда обнаруживают расширение сердца, мутную дегенерацию печени и селезенки, гломерулонефрит, нефроз или абсцессы мозга.

Эволюция синдрома Лайелла очень тяжелая. Смертность варьирует от 30 до 50%. По нашим наблюдениям самая высокая смертность отмечается у детей младшего возраста и у пожилых людей.

Этиология и патогенез этого заболевания все еще очень спорны. Невыясненным остается вопрос, имеет ли место токсическая реакция или гиперергический синдром. Роль различных медикаментов несомненна. Чаще всего считают, что в нем играют роль сульфаниламиды, препараты пиразолона (особенно бутазолидин), антибиотики (хлорамфеникол, тетрациклин, пенициллин, неомицин) (214), фенолфталеин, ацетизал, антипирин, соединения золота (143, 155, 2, 17), комбинация антибиотиков с анальгином (156), интравагинальное применение противозачаточных средств (собственные наблюдения), саридон, виоформ, витамин B_6 (214).

Предполагают, что развитию этого тяжелого заболевания предшествуют инфекционные болезни. Braun—Falco и Geissler считают, что при синдроме Лайелла играют роль неспецифические раздражители, среди которых инфекции носоглотки. Значение имеют также нарушения обмена веществ — сахарный диабет (114), злокачественная лимфома (78). Вопрос о роли предварительной интоксикации остается открытым. У одной из больных (Георгиева и сотр.) была карцинома с метастазами, а у другой — сепсис. В 1953 г. Degos и сотр. описали несомненный случай синдрома Лайелла как leucemie lymphomonocytaire suraigne forme bulleuse et clivage épidermique généralisée и позднее сами ревизировали свой диагноз и определили его как интоксикацию сульфаниламидами. У больных синдромом Лайелла идет реч об особых факторах — об индивидуальном факторе Готтрона, который, вероятно, обусловливает особую картину заболевания. Перечисленные медикаменты, по мнению некоторых авторов, являются только ключевым моментом этой особой токсико-аллергической реакции организма. Schupli считает синдром Лайелла тяжелой стадией буллезного лекарственного дерматита, наступающего под влиянием медикаментов, которые обладают аффинитетом к эпидермису.

На основании широкой анкеты среди английских врачей, после изучения 128 больных, зарегистрированных как больных токсическим эпидермальным некролизом, Лайеллом обсзабливаются следующие группы:

I. Стафилогенная группа.
II. Группа, вызванная воздействием лекарств.
III. Группа случаев, сочетающихся с другими заболеваниями.
IV. Идиопатическая группа.

Первую, стафилогенную, группу составляют исключительно дети. В этих случаях прогноз заболевания хороший. Смертельных случаев не наблюдали и они не связаны с приемом лекарств. Гистологически, наряду с некрозом эпидермальных клеток, наблюдается отслоение всего эпидермиса. Возбудителем считают золотистый стафилококк — фаготип 71. Обсуждается возможность близости этого заболевания с описанным Ritter von Rittershein эксфолиативным дерматитом новорожденных. Подчеркивается и тот факт, что при этом заболевании вид детей напоминает вид детей с тяжелым ожогом.

Заболевания во второй группе вызываются медикаментами. Они наблюдаются во всех возрастах. В 51% случаев болезнь начинается как многоформная экссудативная эритема. Заболевают чаще женщины. У де-

тей отмечается высокая смертность — около 25%. Первое место среди лекарств, которые считают причиной этой формы токсического эпидермального некролиза, занимают сульфаниламиды, за которыми следует фенилбутазон. Bergcend и сотр. наблюдали в Марокко при массовой профилактике сульфаниламидами, охватившей 100 000 человек, против менингококкового менингита, что у 1000 человек появилась лекарственная экзантема — от самых легких высыпаний до типичного эпидермолиза. При гистологическом исследовании были обнаружены соответственно все стадии эпидермальной реакции — от легкого отека до некроза и вплоть до некролиза всего эпидермиса.

К третьей группе относят больных со смешанной формой токсического эпидермального некролиза. Это заболевания, в ходе развития которых обнаруживают симптомы токсического эпидермального некролиза, что можно наблюдать у больных вульгарной пузырчаткой, пустулезным псориазом, токсикодермиями, вызванными химическими веществами, корью, ветрянкой, опоясывающим лишаем. Считают, что эпидермис максимально поражен.

Четвертая группа — группа с невыясненным генезом, и, согласно Lyell, эта самая важная группа считается идиопатической. Сюда относятся пациенты, которые не принимали никаких лекарств и среди которых ²/₃ были в возрасте младше 10 лет. Lyell считает целесообразным выделять группу детей, тем более, что смертность среди взрослых составляет 50%, а у детей только 10%.

При дальнейших исследованиях этого синдрома очень полезно, по мнению R. Schoppli и A. Löffler, говорить только об идиопатической группе токсического эпидермального некролиза. Остальные группы следует считать эксфолиативным дерматитом новорожденных, буллезной лекарственной сыпью или лиелизированным дерматозом иного происхождения.

Лечение синдрома Лайелла следует проводить в спокойной обстановке и при специальном уходе медицинского персонала за больными. Ввиду того, что клиническая картина этого заболевания сходна с картиной ожогов, как на это обращал внимание и сам Lyell, лечебные мероприятия подобны лечению при тяжелом ожоге. Однако при синдроме Лайелла отсутствует травматогенный шок, наблюдаемый при ожоге. Наш опыт указывает на необходимость проведения следующих мероприятий:

В связи с потерей жидкости назначать инфузии. Уменьшение циркулирующего количества крови приводит к гипоксии внутренних органов и это следует быстро корригировать. Наряду с электролитными растворами быстро вводят плазму или плазмозаменители. Следует контролировать функцию почек, которая часто бывает предварительно нарушенной. Чтобы устранить аллергические воспалительные реакции и поддержать адаптацию организма, применяют кортикостероиды. Несмотря на то, что Schoppli противник лечения высокими дозами кортикостероидов, так как они подавляют регенерацию эпидермиса, мы считаем, что в начальных стадиях заболевания необходимо назначать кортикостероидные препараты в суточных дозах 80—150 мг.

Ввиду обширных эрозий и инфицированных поверхностей необходимо назначать антибиотики широкого спектра действия. У нас до-

вольно большой опыт применения эритромицина, и мы убедились в его хорошей переносимости, что при этом заболевании имеет большое значение.

Сердечную деятельность и кровообращение поддерживают строфантином и средствами, поддерживающими периферическое кровообращение.

Несмотря на наиболее тщательно проведенную терапию, прогноз синдрома Лайелла остается неуточненным и в значительной степени связанным с предварительным поражением организма в целом или с функциональным нарушением некоторых органов (почки, печень).

Trisyndroma Gougerot—Duperrat и periarteriitis nodosa

В *этиологии* аллергического васкулита кожи играют роль продукты обмена бактерий, поступающие в организм из инфекционных очагов — при тонзиллите, фарингите, гидрадените, цистите, гранулемах зубов или при инфекциях дыхательных путей (245, 179, 96). Медикаментозно-аллергический генез весьма вероятен. Paschand описывает 4 случая аллергического васкулита, в этиологии и патогенезе которого несомненную роль играет фенилбутазон. У одного из этих больных с подкожными узлами экспозиционный опыт с бутазолидином приводит к обострению. У других трех больных заболевание совпадает с приемом бутазолидина. Сульфаниламиды могут вызвать картину аллергического васкулита.

Медикаменты считаются этиологическим фактором и при одной из разновидностей аллергического васкулита — при болезни Шенлейна — Геноха. Следующие медикаменты считают причинами, вызвавшими эту болезнь: сульфаниламиды, иргапирин, фенацетин, салицилаты, барбитураты, хинидин, стрептомицин и пенициллин. Башева описывает случай чувствительности к пенициллину и стрептомицину у ребенка двух лет, заболевшего острым тонзиллитом, у которого через 5—6 часов после введения пенициллина появились аллергическая уртикариальная геморрагическая сыпь на ногах, отек и болезненность в голенностопных и локтевых суставах, сопровождаемые повышением температуры, а через 2 дня появились боли в желудке и кровавая рвота.

Steigleder описывает особую клиническую картину у лиц, пытающихся покончить собой при помощи снотворных средств или анальгетиков. В подверженных внешнему давлению местах тела — на теменной части головы, на пятках у них появилось покраснение с развитием пузырей и некроза.

Granulomatosis Wegeneri — Гранулематоз Вегенера

В *патогенезе* этого заболевания играет роль повышенная чувствительность к сывороткам, лекарствам, инфекциям, после которых развиваются аутогены в результате поражения дыхательного пути указанными вредящими факторами. Различают локализованные формы (сывороточно-геморрагическая реакция, изъязвление слизистой оболочки и перегородки носа, носоглотки), генерализированную форму с артритом, невритом, кардит с некротическими и геморрагическими изменениями кожи. Нередко поражаются легкие и селезенка. Прогноз заболевания обычно плохой.

Syndroma vasomotoricum
Вазомоторный синдром

Первое наблюдение этой особой реакции к антидиабетическим сульфаниламидам принадлежит Bertran и сотр. Заболевание встречается приблизительно в 10—12% случаев и вызывается карбутамидами, фенобутамидами, толбутамидами и главным образом хлорпропамидом. Синдром характеризуется сильным расширением кровеносных сосудов в области лица, шеи, верхней части груди. Картина длится в среднем около часа и сопровождается ускорением пульса и умеренным повышением кровяного давления. Иногда сочетается с инъецированием конъюнктивы, головной болью, головокружением, сердцебиением и коликами в животе. Патогенетически механизм синдрома еще невыяснен. Предполагают, что эти средства вызывают освобождение серотонина, оказывающего воздействие на кровеносные сосуды.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ КОЖИ, НАПОМИНАЮЩИЕ КЛИНИЧЕСКУЮ КАРТИНУ ТИПИЧНЫХ КОЖНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Особого внимания заслуживают случаи, когда в связи с лечением лекарствами развивается почти полная, даже аналогичная картина известных, типичных кожных болезней. При этом, в одних случаях наблюдаются заболевания неизвестной этиологии и патогенеза, в других — дерматозы множественной этиологии и известного, единого патогенеза, в третьих случаях — лечение лекарствами приводит к развитию кожных болезней со строго определенной (вирусной и др.) этиологией. Эти факты делают кожные болезни, вызванные в результате лекарственного лечения, особенно интересной проблемой для изучения, с одной стороны, сути данного кожного заболевания, а, с другой, раскрывается многообразие механизмов повреждающего организм влияния различных лекарств.

Несомненно, в части этих случаев речь идет определенно о пробуждении под действием лекарств латентных генетических дефектов кожи и организма.

Доказано, что развитие следующих кожных болезней несомненно связано с лекарственной терапией.

Pemphigus vulgaris — Вульгарная пузырчатка

При применении йода и его препаратов, антипирина, салициловой кислоты, брома в редких случаях может развиться картина, подобная вульгарной пузырчатке (140). Мышьяк также вызывает картину, весьма сходную с этим заболеванием. Пузырьки не напряженные, с серозным содержимым и расположены на неизмененной или очень слабо покрасневшей основе. Иногда, при применении йода, волдыри могут превратиться в вегетации и тогда напоминают картину вегетирующей пузырчатки. Hallopeau и Tiefenbrunner описывают подобную тяжелую картину, при которой поражаются и слизистые оболочки.

Dermatitis herpetiformis Dühring — Герпетиформный дерматит Дюринга

Давно известно, что при этом полиморфном везикуло-буллезном дерматозе (эритемы, волдыри, пузырьки, папулы, везикулы, буллы), развивающемся приступообразно, с сильным зудом и ощущением боли и жжения в коже, налицо сверхчувствительность к препаратам йода. Такая чрезмерная чувствительность используется в качестве диагностического теста при болезни Дюринга. Из этого факта уже ясно, что у лиц с генетическим предрасположением или латентной аллергией применение йода и его препаратов может вызвать появление обусловленного действием лекарств герпетиформного дерматита Дюринга. Подобный эффект можно наблюдать и при лечении сульфаниламидами, препаратами мышьяка и брома. Наблюдались также подобные герпетифюрмному дерматиту Дюринга кожные реакции после лечения прогестероном. В таких случаях считают, что имеет место аутоиммунный феномен. Препараты прогестерона могут вызвать ухудшение уже имеющегося герпетиформного дерматита Дюринга. Мы отмечали благоприятное воздействие на болезнь Дюринга у женщин в климактерии фолликулярного гормона, применяемого для лечения. Известно ухудшение заболевания у женщин во время менструации (242).

У больных с вызванным лекарствами герпетиформным дерматитом Дюринга устанавливается положительный базофильный тест.

Erythema exsudativum multiforme — Многоформная экссудативная эритема

Может быть одним из наиболее частых сходных или вызванных лекарственным воздействием дерматозов является именно многоформная экссудативная эритема (прил. 3). Это касается не только типичных форм болезней, но и всех относящихся к этой нозологической единице синдромов (syndroma Stevens—Johnson, ectodermosis erosiva pluriofîcialis, herpes iris congunetivas — syndrome mucocotaneooculare — Fuchs, dermatostomatitis Baaderi, синдром Лайелла), которые были рассмотрены выше. Частота лекарственно обусловленной многоформной экссудативной эритемы настолько велика, что, по нашему мнению, подробный анамнез и исследование в этом отношении необходимы при всех случаях заболевания. Согласно нашим наблюдениям, наиболее часто вызывают многоформную экссудативную эритему следующие медикаменты: антипирин и сульфаниламиды, а также и салициловые препараты (185), аспирин, фенацетин, пирилизон, пиразол, мышьяк, золото, препараты йода и ртути, антибиотики, а иногда и мышьяковистые препараты, применяемые при лечении зубов.

Лекарственно обусловленная многоформная экссудативная эритема может появиться и эволюировать как под формой самых легких (моносимптоматических сыпей) до самых тяжелых (синдром Лайелла) форм.

Erythema nodosum — Узловатая эритема

Узловатая эритема один из наиболее частых полиэтиологических дерматозов. Среди многочисленных этиологических причин этого заболевания давно известна роль некоторых медикаментов (салициловые препараты, мышьяковистые соединения, препараты йода). Особенно известной в последние годы стала роль сульфаниламидов, после применения которых на 3—9-й день развивается полная картина узловатой эритемы, сопровождаемая болями в суставах, повышением температуры, конъюнктивитом, эписклеритом, ускорением РОЭ. Гистологически обнаруживают сгруппированный в дерме клеточный инфильтрат, а также воспалительные изменения сосудов (115, 179).

Erythema induratum — Индуративная эритема

Глубокие гиподермальные инфильтраты на задней поверхности голени и в других местах кожи напоминают картину индуративной эритемы и являются выражением сосудисто-аллергической реакции, вызванной лекарствами, о чем было сказано выше. Кроме того, наблюдали истинную индуративную эритему, комбинированную с lichen scrofulosorum, после применения препаратов золота. Однако остается спорным вопрос о том, в какой степени в таких случаях имеет место лекарственная экза́нтема или же это истинный туберкулозно-аллергический феномен, спровоцированный лечением у больных туберкулезом лиц (173).

Lichen ruber planus — Красный плоский лишай

Давно известен вызываемый лекарствами красный плоский лишай, главным образом связанный с широким применением в прошлом мышьяковистых препаратов. В настоящее время известно, что и другие лекарства — синтетические противомалярийные средства, ПАСК, висмут и золото, могут обусловить развитие очень сходной с красным плоским лишаем картины. Во многих случаях ставится вопрос о случайном совпадении или о так называемом изоморфном феномене. Золото может вызвать клиническую картину красного веррукозного лишая с пигментациями и с гистологической картиной красного плоского лишая. Heindl наблюдал четырех больных стоматитом после применения Solganal. Картина этого стоматита была очень сходной с красным плоским лишаем слизистых. Sneddon описывает изменения кожи и слизистых, напоминающих красный плоский лишай, после приема внутрь медикамента, считая эти изменения изоморфным феноменом при соответствующей предрасположенности.

Pityriasis rosea — Розовый лишай

Хинин, препараты мышьяка и золота могут вызвать эритемо-чешуйчатую сыпь, подобную розовому лишаю. После отзвучания этой сыпи остаются временные пигментации (149).

Posteroid — panniculitis

Это своеобразная и редко наблюдаемая картина, выражающаяся в образовании разлитых глубоких уплотнений в подкожной жировой клетчатке, отмечается после прекращения длительного лечения стероидными гормонами (215).

Parapsoriasis — Парапсориазис

Мышьяк может вызвать развитие картины, весьма сходной с парапсориазом.

Ichtyosis circumscripta

Также мышьяк может вызвать картину, сходную с ichtyosis circumscripta (173), а трипаранол — с генерализованным ихтиозом.

Acne vulgaris — Обыкновенные угри

Угри, вызываемые препаратами брома и йода, известны давно. При более новых наблюдениях описывают развитие типичных обыкновенных угрей после лечения кортикостероидными гормонами, половыми гормонами, туберкулостатическими средствами. В таких случаях на волосистой части головы, ушах, на лбу и носу, на плечах и конечностях появляются красные или коричневого цвета узелки с пустулами на верхушке. После излечения этих узелков иногда остаются пигментации.

Granuloma annulare — Кольцевидная гранулема

Под влиянием лечения препаратами золота, стрептомицином, ГИНК и другими туберкулостатическими средствами могут наблюдаться высыпания, картина которых подобна кольцевидной гранулеме.

Herpes zoster — Опоясывающий лишай

Подобно провоцированному красному лишаю существует и провоцированный опоясывающий лишай, вызванный лекарствами. Чаще всего подобная картина наблюдается после лечения мышьяковистыми препаратами и сульфаниламидами. Этот вид опоясывающего лишая может локализоваться в различных областях. Римифон также может вызывать развитие картины опоясывающего лишая, начинающегося без характерных продромальных явлений.

Melanosis — Меланоз

После продолжительного лечения мышьяком на коже лица и всего тела могут появиться пигментации. Эти пигментации бывают двоякого вида — диффузные или пятнистые. Окраска их варьирует от коричневой до серо-черной. Пигментации наблюдаются очень долго. Может быть, они обусловливаются свойствами мышьяка сенсибилизировать кожу к свету

(173). На коже лица, щек, носа и подбородка могут появиться светло-серые или сине-черные пигментации после длительного лечения хлоразином (194), в возникновении которых несомненную роль играет также и свет.

McDonald и сотр. проводили опыты на морских свинках, подвергая их воздействию хлорпромазина и ультрафиолетовых лучей. У животных появлялись пигментации кожи и глаз, особенно у породы альбиносов. При гистологическом исследовании обнаруживаются повышенное содержание пигмента в эпидермисе.

После длительного лечения эпилепсии препаратом гидантоин Hunter и Jenkins наблюдали картину хлоазмы с повышением количества меланина в базальном слое эпидермиса.

Pellagra — Пеллагра

При длительном, продолжающемся более 6 месяцев лечении ГИНК Dilorenzo наблюдал развитие пеллагроидного синдрома. Считают, что в данном случае идет речь о лекарственно обусловленном недостатке витаминов (комплекса витамина B_1). После прекращения лечения ГИНК и назначения никотиновой кислоты и витаминов комплекса В пеллагроидный синдром быстро проходит.

Вопрос о наступающих в связи с лекарственной терапией гипо- и авитаминозах обсуждается и в других разделах книги.

Лекарственная иммитация гемодермий (Лимфома)

Иногда применение гидантоина может вызвать явления, напоминающие кожные и лимфатические изменения, наблюдающиеся при лимфоме (242). Возможно набухание клеток ретикулума и скопление лимфоцитов и миелоцитов. В таких случаях трудно отдифференцировать воспалительные изменения от неопластических. Steigleder описывает лекарственное поражение кожи после применения слабительных, которое характеризуется картиной злокачественного лимфогранулематоза (болезнь Годжкина).

Тареев и Северова наблюдали 140 больных с медикаментозно-аллергическими гемопатиями после применения пенициллина, сульфаниламидов, левомицитина. У 6 из них появились симптомы ретикулеза, в большинстве случаев с дифференциацией в лимфогранулематоз. В таких случаях большое значение придают индивидуальной переносимости. Аллергический патогенез ретикулеза при непереносимости лекарств подтверждается обнаружением антител к лекарственным антигенам в крови некоторых больных.

Brehm и Korting наблюдали развитие узелковых или узелково-язвенных изменений в коже после длительного применения производственного ментона (этилового эстера глюколовой кислоты); гистологически была обнаружена ретикулярная гиперплазия.

Лекарственная иммитация спиноцеллюлярной эпителиомы

Речь идет о лекарственном поражении в виде хронической язвы на нижней губе. Дифференциальный диагноз подобных язв особенно трудно проводить со спиноцеллюлярным раком, ввиду того, что очень часто обнаруживают при гистологическом исследовании псевдоэпителиоматозную гиперплазию. Среди различных причин, приводящих к образованию подобных хронических, псевдоэпителиомных язв нижней губы, следует помнить о роли таких лекарств, как препараты фенотиазина, хлорокин, аспирин (170).

Повреждения в результате лекарственной фотосенсибилизации

Группа очень часто применяемых в современной терапии лекарств, как: синтетические противомалярийные средства (препараты хинолина и др.), производные фенотиазина, сульфаниламиды, тетрациклины и др., ввиду характера их обмена в организме нередко вызывают повреждения кожи, относящиеся к категории так называемых световых дерматозов или фотодерматозов.

Синтетические противомалярийные препараты именно сейчас очень часто используются для лечения фотодерматозов, а это может привести к весьма нежелательным и опасным ухудшениям общего состояния. Подобное действие наиболее часто наблюдается при фотодерматозах, обусловленных порфиринемией. Не подлежит сомнению, например, неблагоприятный эффект хлорокина на порфиринопатии кожи. Не следует забывать, что такое вредное влияние может привести к развитию синдрома красной волчанки (135).

Особый интерес с теоретической и практической точки зрения представляют препараты фенотиазина. Применение их (мегафен, атозил псиквил и др.) в дозах по 200 мг в день может вызвать тяжелые фототоксические реакции. Эти реакции могут развиваться и как фотодинамические явления. Наблюдается образование эритемных отеков и пузырей на обнаженных участках кожи. При более слабом свете и меньших дозах препарата повреждение может выражаться только гиперпигментациями. Наиболее неприятными побочными явлениями при применении некоторых фенотиазинов являются фотоаллергические реакции кожи, которые могут возникать как при наружном применении фенотиазиновых мазей, так и при приеме внутрь. Иногда чувствительность к свету настолько велика, что через два года после прекращения лечения этими препаратами достаточно в течение 10 минут подвергаться воздействию солнечных лучей через закрытое окно, чтобы развилась экземная реакция.

Под влиянием сульфаниламидов, принимаемых внутрь, развивается фотоаллергия. Как исключение, световые экземы появляются после наружного применения сульфаниламидов при наличии язвы голени или при применении их в вагинальных шариках (137). Чаще всего фотоаллергию вызывают сульфатиазол и противодиабетический препарат карбутамид (инвенол, надизан). Существенное различие препаратов фенотиазина и сульфаниламидов состоит в том, что сульфаниламиды очень редко вызывают фотодинамическую реакцию. При этом она локализуется

чаще всего на обнаженных участках кожи, где может иметь картину красного плоского лишая.

Тетрациклины также могут вызывать фотодинамические кожные реакции. Эти реакции могут протекать как световые ожоги II степени. Наиболее часто такую реакцию из тетрациклинов вызывает ледермицин. В редких случаях при применении ледермицина может возникнуть онихолиз, вызванный светом.

Сульфаниламиды, фенотиазины, антибиотики и гризеофульвин могут вызвать развитие фотодерматита, характер которого напоминает фотолейкомеланодермит.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПРИДАТКОВ КОЖИ

Повреждения придатков кожи лекарствами могут сопровождать лекарственные повреждения кожи (рис. 9) и быть их следствием, но они могут быть и независимыми от повреждений кожи и являться результатом непосредственного воздействия лекарств на придатки.



Рис. 9. Оспоподобные рубцы после подкожного применения инсулина (по Onkley)

Ногти. Под влиянием некоторых лекарств могут наступить нарушения роста ногтей. Йовев и Обрешкова наблюдали при различных обстоятельствах за ростом ногтей у 161 больного различными дерматозами. Из них 55 больных лечили кортикостероидными препаратами, а остальным больным лечения не проводили. У больных с гнездной плешивостью, у которых нарушен рост волос, замедляется и рост ногтей. Кортизон, ускоряющий рост волос, также ускоряет и рост ногтей. У больных обыкновенной вульгарной пузырчаткой, псориатической эритродермией, красной волчанкой, ретикулезами, экземой и др. Йовев и Обрешкова также наблюдали замедление роста ногтей. Лечение кортикостероидными препаратами этих больных не оказало влияние на рост ногтей. Несомненную роль в этом играет и возрастной фактор — у детей и в пожилом возрасте рост ногтей происходит более активно. Цитостатические средства — аминоптерин, метотрексат и др. — замедляют рост ногтей и вызывают появление поперечных борозд на ногтевых пластинках. Препараты золота также замедляют рост ногтей и обусловливают появления поперечных бороздок. Под влиянием туберкулостических средств (ГИНК, тубигал и др.) возникают дистрофические изменения ногтей и оформление их в виде часового стеклышка. Hiroshi описывает onychoschisis lamellina radicifugalis после внутривенного введения трипафлавина. Ногтевые пластинки начинают пластинчато слущиваться, причем этот процесс возни-

кает в проксимальном конце ногтя и постепенно распространяется к свободному краю его. Мышьяк вызывает leuconychia striata, препараты сальварсана обусловливают всевозможные деформации ногтевых пластинок. Препараты золота повышают ломкость ногтей и могут причинить коричневую окраску ногтевых пластинок. В редких случаях они приводят к образованию борозок Beau (поперечное изборождение ногтевой пластинки). Фенолфталеин причиняет багрово-красную окраску ногтей, очень часто только в области лунки. Такая пигментация чаще всего локализована на ногтях больших пальцев. De Graciansky и сотр. наблюдали пятнистые серовато-синие пигментации ногтей больших пальцев одновременно с подобными изменениями, появляющимися на небе и разгибательной поверхности голеней после лечения препаратами хинолина. Tufanelli описывает случаи заболевания с подногтевой гиперпигментацией. Castello и De Feo описывают синевато-серую пигментацию ложа ногтей и твердого неба, возникшую у мужчины 38 лет после применения кинакрина. Burckhardt наблюдал такие же пигментации. Следует отметить, что пигментации ногтей остаются на долгое время после прекращения лечения. Тетрациклин может привести к онихолизу.

Волосы. После длительного приема мышьяковистых препаратов может наступить диффузное выпадение волос. Такое же выпадение волос могут вызвать препараты сальварсана, цитостатики (аминоптерин и др.), препараты золота, ГИНК, морфин, таллий. Трипаранол причиняет возникновение алопеции и депигментации волос. Braun—Falco сообщает, что цитостатические средства (эндоксан) могут привести не только к выпадению волос, но и к изменениям в них. Синтетические противомалярийные средства иногда изменяют цвет волос. Knierer сообщает, что в процессе лечения резохином он наблюдал перемену цвета волос всего тела, включительно и ресниц. У двух больных краурозом вульвы и эритематодом месяца через два после начала лечения резохином наступило обесцвечивание волос. У другой больной серовато-седые волосы стали темнее. У четвертой больной краурозом, волосы которой до момента лечения резохином были серебристо-седыми, стали после лечения золотистого цвета. Полуседые волосы другой больной стали цвета платины. Этот феномен обесцвечивания и изменения цвета волос еще не вполне выяснен и можно допустить, что синтетические противомалярийные средства воздействуют на образование пигмента в волосяной луковице, или же эти средства или продукты их распада отлагаются в волосах. Вероятно, в этих процессах известную роль играет также свет. Действие резохина в патогенезе пигментных нарушений кожи, ногтей, слизистых и обесцвечивания волос считают антиметаболитным в отношении дезоксирибонуклеазы, подобно атебрину, который является антиметаболитом рибофлавина.

Сальные железы. Галогенные препараты (бром, йод), гормоны, туберкулостатические препараты, препараты против эпилепсии (гидантоин), болеутоляющие средства, препараты фенотиазина, как мы видели, приводят к появлению угревидных высыпаний в связи с гипертрофией сальных желез. Jadasson наблюдал появление подобных сыпей после применения витамина B_{12}, а Schupli — после применения витаминов B_2 и B_6. Тестовирон стимулирует развитие сальных желез у детей, в результате чего появляются угри. Гипертрофию сальных желез вызывают также и туберкулостатические средства. Иногда под влиянием трипаранола и

очень высоких доз никотиновой кислоты, т. е. средств, понижающих уровень холестерола в крови, наступает высыхание кожи с картиной ихтиоза (47). При чрезмерных дозах витамина А также может начаться высыхание кожи.

Потовые железы. Действие лекарств на потовые железы изучено совсем слабо. Под влиянием некоторых медикаментов (атебрин, сальварсан) наблюдается изменение электростатической нагрузки потовыводящих канальцев (242).

ПОРАЖЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ И ПОЛУСЛИЗИСТОЙ ПОЛОСТИ РТА ПРИ МЕСТНОМ И ПАРЕНТЕРАЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ МЕДИКАМЕНТОВ

Лекарственные поражения полости рта занимают важное место в проблеме медикаментозно обусловленной патологии не только вследствие их частоты, но и ввиду особой подверженности рта к воздействию лекарств, ввиду постоянного применения специфических лекарств при соблюдении гигиены рта и зубов, в целях лечения и протезирования зубов, а также и ввиду наличия разнообразных и специфических для полости рта биологических и физиологических процессов, которые могут изменяться в связи с лечением лекарственными средствами.

При обсуждении лекарственных поражений полости рта необходимо напомнить, что, помимо контактного аллергического, ортоергического, химического, физико-химического и механического повреждения, следует учитывать и многие другие, весьма специфические, очень интересные механизмы подобного поражения.

Лекарственная аллергизация в полости рта может наступить в результате перорального приема медикаментов и в связи с сенсибилизацией к специфическим, применяемым при лечении и протезировании зубов стоматологическим материалам. Следует сказать (согласно литературным данным), что существующая концепция об аллергической патологии полости рта построена почти исключительно на основании клинических наблюдений, на казуистике, на аналогии с дерматологической аллергической патологией. Во многих случаях эта концепция не отвечает требованиям определения какой-либо аллергической реакции, не доказана обнаружением антител и не подкрепляется достаточным количеством убедительных лабораторных данных.

Несмотря на это, аллергическая патология полости рта, вызванная лекарственным повреждением, несомненно существует. Ввиду преследуемых целей лечение зубов обусловливает весьма восприимчивую к антигенному воздействию зону, какой является слизистая полости рта и околозубных тканей, постоянный контакт с чуждыми организму веществами. Все органические и неорганические лекарства и вещества для заполнения корней зубов, разнообразные металлы, ртутные и медные амальгамы, нержавеющая сталь, содержащая примеси хрома, никеля, кобальта, вольфрама, марганца, высокомолекулярные органические вещества (естественный и искусственный каучук), вулканизированные материалы (содержащие гексаметилентетрамин), анилин, пиперидин, наполнители, метакрилаты, плексиглас, красители, катализаторы, поли-

меризаторы, различные ингибиторы, стабилизаторы, смягчители этих веществ могут играть роль первичных экзогенных антигенов и особенно экзогенных гаптенов, приводящих к неспецифической сенсибилизации слизистой полости рта, околозубных тканей и всего организма. При этом не следует забывать, что, как показал Spreng, большинство перечисленных веществ имеют кристаллическую или кристаллоидную структуру, благодаря которой в условиях полости рта от них отделяются подвижные минимальные частицы, годные для соединения с протеинами и образования полноценных антигенов, причем они обусловливают и другие электрохимические, чисто химические и электрофизические феномены в полости рта.

Имеющиеся в настоящее время наблюдения, опыт и литературные данные показывают, что механизмами, посредством которых лекарственные вещества вступают в контакт и воздействуют на слизистую рта и околозубные ткани, являются: механические, химиотоксические, электрохимические, аллергические механизмы, механизмы, изменяющие видовой и количественный состав и биологическую роль микробной флоры полости рта, биотропизм, непосредственное освобождение из тканей вазоактивных и биологически активных веществ, активирование или ингибирование энзимов и энзимных комплексов и процессов, изменение биохимии полости рта, механизмы, действующие по нервно-рефлекторному пути, пробуждающие латентные генетические дефекты клеток и тканей, влияние на митотическую активность клеток и др.

Остановимся на некоторых из перечисленных механизмов при толковании клинической картины лекарственных поражений полости рта.

Поражения в полости рта при местном применении лекарств

В зависимости от вида лекарственного вещества, способа контакта его со слизистой полости рта, от срока его пребывания в ней и от предварительного или сопутствующего общего состояния полости рта и всего организма поражения могут различаться по своей морфологии и распространению. Различные виды изменений можно сгруппировать следующим образом: покраснение слизистой, припухание, гранулирование, эрозия, появление вегетаций или язвенный распад, образование пузырьков, кровоизлияния в виде петехий, некротический распад, появление матового или беловатого оттенка слизистой, приобретающего вид лейкоплакии, или красного лишая слизистой рта, образование налетов, узора, появление lingua nigra, герпетиформной сыпи, заеды, хейлита, кандидоза. Все эти изменения можно наблюдать каждое отдельно или же в различных комбинациях и различной степени выраженности. Им предшествуют или они сопровождаются субъективными жалобами, как например: нарушение вкусового ощущения, металлический привкус, зуд, жжение, боль, различные общие нарушения. Эти нарушения могут быть изолированными или комбинированными, альтернирующими, причем их можно наблюдать и без видимых изменений слизистой оболочки. Иногда только глоссодиния или стоматодиния могут быть единственным проявлением лекарственной болезни полости рта.

В клинике описанные явления определяют как: гингивит, глоссит, стоматит, гингивостоматит, хейлит, заеда, кандидоз слизистой рта, чер-

ный язык, герпес, лейкоплакия, арибофлавиноз и пр. при очень трудном этиологическом и дифференциальном диагнозе. Эволюируя, эти изменения могут привести к атрофии слизистой, гингивы, сосочков языка, гипертрофии (десен) или к язвенному и некротическому распаду с рубцеванием.

Имеющаяся казуистика дает представление о видах медикаментов и видах поражений, вызываемых ими в полости рта.

Контактные стоматиты могут возникнуть после местного применения йода и анестезина. Анестезин вызывает контактный глоссит, нередко осложняющийся абсцессом у корня языка. Стоматиты могут развиться также после приема опия, морфина, эвкалиптола, тимола, хлоралгидрата, сульфаниламидов, эфирных масел лимона, апельсина и др. После инфильтрационного обезболивания новокаином может возникнуть обширное флегмонозное припухание. Стоматиты иногда наблюдаются при пломбировании зубов ртутными и медными амальгамами. Мышьяковистая зубная паста вызывает тяжелый стоматит под формой кольцевидных бляшек или тяжелых кровоизлияний.

При лечении металлами и солями металлов могут наблюдаться различные изменения цвета слизистой, связанные с отложением в ней этих материалов. Так, например:

Серебро вызывает сизо-фиолетовую окраску десен, неба и щек, которая редко сопровождается язвенным стоматитом и обесцвечиванием зубов (аргирия).

Медь — пурпурно красную или серо-зеленую окраску.

Цинк — синевато-белую окраску.

Пенициллин и стрептомицин являются очень сильными контактными аллергенами, и мы согласны с мнением Schuermann и сотр., что эти медикаменты не следует применять в виде пастил, в аэрозольной форме, в виде жевательной резины, нельзя включать их в состав зубной пасты и других препаратов для местного перорального применения.

Введение искусственных веществ на базе метакриловой кислоты в зубоврачебную практику увеличило число нежелательных реакций со стороны слизистых.

При ношении неполных или полных протезов можно наблюдать почти все описанные выше лекарственные поражения слизистой полости рта. Нередко в зависимости от механизма лекарственного поражения можно обнаружить и тяжелые общие нарушения (экземы, бронхиальную астму, головную боль, отсутствие вкусового ощущения, сахарный диабет). Резина раздражает парасимпатический нерв, а синтетические вещества — симпатический нерв (226). В связи с ношением протезов можно наблюдать также и клиническую картину гранулематозного хейлита. При продолжительном контакте слизистой оболочки, даже только с ватными тампонами, устанавливают развитие эритемо-отечно-эрозивного стоматита. Не выяснен еще вопрос о том, в какой мере материалы, применяемые при протезировании, могут действовать канцерогенно, однако псевдоэпителиоматозные гиперплазии слизистой, связанные с ношением протезов, несомненно, существуют.

При каждом болезненном изменении полости рта, наблюдаемом у людей, в полости рта которых имеется 2 или больше различных металлов (пломбы, коронки, протезы, мостовидные протезы, соединительные проволочные кольца или другие ортодонтические приспособления), следует

иметь в виду прежде всего возможность возникновения во рту электро-гальванических явлений. В таких случаях говорят о биметаллизме.

Наиболее типичным выражением лекарственного поражения, обусловленного биметаллизмом, является так наз. электрогальваническая лейкоплакия. Речь идет о покраснении ограниченного участка слизистой оболочки (чаще всего на щечной поверхности полости рта), центральная часть которого становится матовой или беловатого цвета. Типичным выражением биметаллизма являются также сильные субъективные жалобы со стороны полости рта (зуд, жжение, боль, дизестезии), сочетающиеся с постоянными неопределенными общими симптомами (неврастенический синдром, беспокойство, бессонница, головные боли). В отдельных случаях наблюдаются функциональные и органические неврогенные и обменные нарушения вследствие электро-гальванического воздействия на головной мозг и гипофиз (несахарный диабет). Но, как было сказано выше, проявлением биметаллизма могут быть все остальные перечисленные выше лекарственные поражения в полости рта.

Считаем необходимым остановиться и на некоторых совершенно новых и неизвестных до сих пор явлениях, происходящих в полости рта в результате лекарственной профилактики и зубоврачебных лекарственных мероприятий.

Известны собственные исследования антибиоза в полости рта и роли нормальной микрофлоры рта в антибактериальной защите, значение этого факта для развития кандида-инфекций и других явлений суперинфекции в полости рта и пр. Еще в нашей первой работе в 1948 г. мы обратили внимание на то, что истинная гигиена полости рта заключается в ее физическом очищении, а не в стремлении к постоянной антисептической обработке здоровой полости рта и зубов.

Расширяя в последние два года исследования роли микробной флоры рта, мы установили, что эта флора в нормальных условиях постоянно синтезирует многие витамины группы В и что значительное число испытанных в настоящее время средств поддержания гигиены полости рта (зубные пасты) и других зубоврачебных и зубопротезных средств действует угнетающе на витаминообразующую функцию микрофлоры полости рта. С другой стороны, в последние годы наблюдается названный нами синдром полных двойных протезов, т. е. развитие хейлита, заеды, атрофирующего глоссита и стоматита — картины, напоминающей арибофлавиноз полости рта.

Дальнейшие наблюдения покажут, в какой степени можно говорить о лекарственно обусловленном гипо- или авитаминозном синдроме полости рта и какие критерии следует учитывать в будущем при составлении и применении профилактических и лечебных препаратов для использования в полости рта.

Повреждения полости рта при общей лекарственной терапии

Среди наиболее давно установленных и лучше всего изученных изменений в полости рта, наступающих при парентеральной лекарственной терапии, находятся изменения, связанные с применением металлов, солей и соединений металлов (висмут, ртуть, золото и др.).

Тяжелые металлы. В и с м у т. Ввиду отложения по гематогенному пути частиц висмута в слизистой полости рта наблюдается появление типичной так наз. висмутовой каемки. В классических случаях это выражается в синевато-сером окрашивании в виде каемки на краю десны, на грани с зубами или выше, в области верхних резцов. Кроме того, при парентеральном приеме висмута наблюдаются и более темные, почти черные отложения и на других участках слизистой полости рта — на губах, щечной поверхности, небе, миндалинах, языке. На кончике языка эти пигментации могут быть точечными, соответствующими сосочкам языка. Pinkus установил наличие черных кружков около отверстий выводящих каналов слюнных желез губ. Для изменений слизистой оболочки, связанных с лечением висмутом, характерно то, что обычно отсутствуют воспалительные и эрозивно-язвенные поражения (173, 226). Вызванные лечением препаратами висмута изменения остаются очень долго. Образование висмутовых гиперхромий объясняется наличием в полости рта сероводорода (H_2S), который при контакте со связанной с протеином окисью висмута (BiO) образует сульфид висмута (Bi_2S_3).

При генерализованных отложениях висмута в полости рта может развиться диффузный стоматит с язвами, на которых образуются белые или серые псевдопленки. Согласно Hesse, висмутовый стоматит может наступить почти внезапно. При тяжелых формах заболевания иногда наблюдаются глубокие изъязвления, окруженные каймой сине-стального цвета. При нагнаивании десневых карманов появляются сильные боли, поражается периост и расшатываются зубы. В некоторых случаях существует опасность некротизирования костей челюстей. Описываются и смертельные случаи. Liman и Müller описывают вегетирующий стоматит — особую форму висмутового стоматита. Наблюдался также висмутовый глоссит с безболезненными, неинфильтрированными, гладкими, блестящими, желтого цвета, резко ограниченными изменениями на языке. При гистологическом исследовании висмутового стоматита обнаруживают отложения зернистого сульфида висмута в клетках адвентиции (226).

Ртуть. Встречающиеся в прошлом очень часто ртутные стоматиты сейчас представляют собой редкое явление. Они выражаются появлением металлического привкуса, обильным выделением слюны, но, зачастую, и сухостью слизистой. Видимые изменения поражают в основном десны, а также небо и другие области рта. Вначале они выражаются слущиванием слизистой, которая становится блестящей, как бы покрытой лаком, после чего могут развиться эрозии с беловато-желтыми и беловатыми налетами. В более тяжелых случаях вся слизистая десен припухает, становится багрово-красной. Из десневых карманов выделяется гнойный экссудат. В таких случаях может наступить некротический распад, шейки зубов обнажаются, зубы расшатываются и выпадают. Особенно сильно выражены и тяжелы поражения в области коренных зубов и под языком. Регионарные лимфатические узлы припухают и становятся болезненными.

Патогенез ртутного и висмутового стоматита сходен. Наступает застойная гиперемия с замедлением кровообращения в расширенных сосудах вследствие повреждения вазоконстрикторов. Значение имеет и предшествующее состояние слизистых рта (парадонтоз, несоблюдение гигиены).

Стоматит, вызванный применением *препаратов золота,* выражается появлением эритемного отека слизистой, особенно языка, обильным вы-

делением слюны, в редких случаях изъязвлениями; наблюдаются болезненные изменения как при красном плоском лишае — беловатые, молочно-белого цвета сетевидные образования на щеках, губах и языке. В других случаях образуются буллезные, быстро вскрывающиеся эрозии, как при аргирии. Название хризиаз сохраняют для особых форм, вызванных лечением препаратами золота. Вместе с тем на подвергавшихся действию света участках кожи лица, шеи, век появляются пигментации, строго ограниченные у границы покрывающих кожу одежд.

Ведущим *патогенетическим механизмом* при лекарственном поражении слизистых оболочек полости рта *солями тяжелых металлов* является отложение их в слизистой, но не исключаются и другие механизмы (аллергизация, биотропизм и пр.).

Общим *в клинической картине* этих стоматитов, что указывает на единство их патогенеза и определяет подход к их диагнозу, является, как уже было сказано, появление металлического привкуса, неприятного вкуса во рту, сочетающееся или сопровождаемое обильным выделением слюны или, наоборот, неприятной сухостью с катаральными изменениями. В обоих случаях позднее развиваются более характерные и тяжелые нарушения, охватывающие прежде всего слизистую десен, преимущественно краевую часть десны межзубных сосочков.

Во всех случаях, особенно после ртутного стоматита, образовавшиеся язвенные изменения сохраняются долго, заживают медленно, а при дополнительной инфекции могут развиться, кроме того, тяжелые общие симптомы — повышение температуры, лимфаденит, септическое состояние.

Мало известно, что *хинин* также может вызывать изменения в полости рта. Они выражаются диффузным покраснением неба, миндалин и слизистых щечной поверхности и появлением пузырчато-буллезного высыпания на слизистой губ. Funfack описывает интенсивно черную окраску твердого неба.

Также мало известно, но необходимо о нем знать, что *резохин* может вызвать поражение слизистой оболочки. Эти поражения выражены темно- серой пигментацией десен и неба. Tuffaneli наблюдал пятнистые синевато-серые пигментации на небе. Эти пигментации остаются долгое время после прекращения лечения.

Своеобразным поражением, вызванным лекарствами, является так наз. *гиперпластический гингивит.* Это заболевание наблюдается у эпилептиков при продолжительном лечении препаратами гидантоина (мезантоин, дилантин и др.). Гиперпластический гингивит чаще всего развивается у молодых эпилептичек и бывает очень тяжелой формы. Отдельные случаи заболевания наблюдались и у мужчин, а также и при лечении фенобарбиталом. Гиперпластический гингивит, хотя это бывает очень редко, может развиться и без лечения у больных тяжелой формой эпилепсии. Патогенетический механизм гиперпластического гингивита еще невыяснен. Возникновение его при лечении противоэпилептическими средствами преимущественно у девочек пубертатного возраста, а также и у эпилептиков с тяжелой формой заболевания, не подвергающихся лечению, показывает, что для его возникновения имеет значение сочетание нескольких патогенетических факторов — лекарственное поражение, гормональные влияния и некоторые особенности обмена веществ при основном

заболевании. Гиперпластический гингивит раньше всего и чаще всего развивается на передних зубах верхней челюсти, охватывая очень скоро все зубы. В начальных стадиях наблюдается гиперемия и набухание слизистой десен. Позднее появляются массивные плазмо-гистиоцитарные инфильтраты, околососудистые вегетации и новообразование коллагеновой ткани. В ряде случаев поражение охватывает и подлежащую кость.

Начальные клинические проявления гиперпластического гингивита не очень характерны — отек и гиперемия слизистой десен, в частности между резцами, которая начинает самопроизвольно понемногу кровоточить и при надавливании. Разрастание слизистой может совсем покрыть зубы и вызвать затруднение при жевании и закрывании рта. Начавшаяся гиперплазия слизистой десен необратима даже после полного прекращения лечения.

Лечение гиперпластического гингивита состоит в замене противоэпилептического лечебного средства и хирургическом иссечении разросшейся слизистой.

Антибиотики и сульфаниламиды. Наиболее ранними клиническими проявлениями стоматитов, вызванных применением антибиотиков и сульфаниламидов, являются: жжение в области слизистой, онемение языка, нарушения вкусовых ощущений и обильное слюнотечение. Часто наблюдаются атрофия и слущивание слизистой губ, появление трещин и заеды. Характерны изменения языка — атрофия, сглаживание рисунка и покраснение, так наз. полированный язык. Эти изменения очень часто осложняются дополнительными инфекциями, в частности вызываемыми болезнетворными грибками.

Очень интересно проявление, наблюдаемое при лечении, в частности грудных детей, тетрациклином и биомицином, — описанное выше окрашивание зубов в желто-коричневатый цвет. Помимо этой окраски, зубы становятся гипопластическими и особенно склонными к кариесу. Считают, что эти изменения являются результатом обеднения зубов кальцием вследствие угнетения всасывания этого элемента под влиянием антибиотиков. Однако не исключается возможность отложения антибиотиков или их метаболитов в зубах.

Для лечения антибиотиками патогномоничными являются красный гладкий язык и черный ворсинчатый язык. В таких случаях прежде всего поражаются сосочки языка, особенно нитевидные. Гипертрофия их, особенно роговой части, приводит к развитию ворсинчатого черного языка, а атрофия — гладкого красного языка. Ворсинчатый черный язык устанавливается почти в 10—40% случаев, когда больных лечат местно или парентерально антибиотиками.

Патогенез описанных поражений не выяснен окончательно и в каждом случае очень сложен. Следует учитывать прежде всего угнетающее действие антибиотиков на кишечную микробную флору и на ее способность синтезировать витамины. Также имеется в виду непосредственное антифлавиновое действие антибиотиков, угнетение антагонистической роли микробной флоры в полости рта и возникновение явлений суперинфекции и др. Некоторые авторы придают больше значения другим механизмам: аллергизации, угнетению энзимных систем, влияющих на обновление клеток, влиянию на митотическую активность клеток. После

прекращения лечения антибиотиками и назначения витаминов группы В состояние языка быстро нормализуется.

Тетрациклин, помимо других изменений, может вызвать желтую окраску десен.

При лечении эритромицином наблюдали появление жжения и отечно-язвенного стоматита. После длительного лечения актиномицином также может наступить значительное изменение слизистой оболочки полости рта.

Особый интерес вызывает поражение слизистой оболочки антиметаболитами фолиевой кислоты, цитостатиком аминоптерином (см. рис. 21) и его аналогом метотрексатом. Очень часто еще в первые дни применения этих препаратов, и то чаще после применения аминоптерина, реже метотрексата, на слизистой полости рта появляются очень быстро развивающиеся афтоподобные, но более крупные и склонные к некротическому распаду эрозивно-язвенные изменения. В других случаях начальные изменения имеют вид так наз. точечного стоматита, который, если не прекратить лечения, может перейти в тяжелый язвенно-гангренозный стоматит. Подобные изменения можно наблюдать и при лечении другими антиметаболитами — пуриновой (6-меркаптопурин) и пиримидиновой (6-флуорацил) кислотами.

Сравнительно реже такие изменения обнаруживают при лечении другими цитостатическими средствами — эндоксаном, левкераном, тренимоном и др. Помимо изменений в полости рта в большинстве перечисленных случаев наблюдаются характерные изменения в крови, которые рассматриваются в другом разделе книги.

Лекарственные микозы в полости рта

Не подлежит сомнению, что наиболее частым лекарственным поражением рта, с тех пор как антибиотики заняли первое место в терапии и особенно в начале эры антибиотиков, были и являются и сейчас лекарственные микозы в полости рта, в частности кандидамикозы (монилиаз и соор в прошлом). Начальные клинические проявления лекарственного орального кандидоза нехарактерны — жжение, частое выделение слюны или, наоборот, сухость в полости рта, боли при глотании. Объективно обнаруживают диффузное покраснение и небольшой отек слизистой с рассеянными на ней молочно-белыми пятнышками, трудно отстающими при вытирании. После удаления пятнышек остаются поверхностные болезненные эрозии и поверхностные изъязвления. В более тяжелых случаях налеты могут охватить язык, стенки глотки и обусловить тяжелые затруднения при глотании и даже при дыхании. Появление орального кандидоза ухудшает и общее состояние больного. Контактным способом при поглощении или вдыхании инфекционных материй оральный кандидоз может привести к кандидозным поражениям пищеварительных органов, легких, почек или к кандидамикозному сепсису.

Диагноз лекарственного орального кандидамикоза обеспечивается обнаружением патогенных грибков в нативном препарате, причем эта находка более показательна, или при высеве на соответствующие питательные среды и идентификации на патогенность изолированных микотических паразитов.

Единого мнения относительно патогенеза лекарственного кандидоза в настоящее время еще нет. Однако, несомненно, кандидоз оральный, и кандидаинфекции вообще вошли в клинику именно в период и в связи с лечением антибиотиками, и вопрос об их патогенезе нельзя и не следует отделять от наших знаний об эффектах и следствиях применения антибиотиков.

Является ли случайностью, что кандидаинфекции развиваются прежде всего в тех участках тела, где существует постоянная микробная флора? Совсем не случайно. Полость рта даже при самом тщательном гигиеническом антисептическом уходе является местом постоянного обитания так наз. нормальной микробной флоры, которая в состоянии эубактерии не только безвредна, но, как установлено с большой достоверностью собственными и зарубежными исследованиями, играет решительную роль в антибактериальной защите, в том числе и против микотических паразитов, благодаря ее антагонистическим свойствам. Нашими экспериментами доказано, что нормальная микробная флора полости рта является антагонистом белой кандиды. Угнетение этих антагонистических свойств микрофлоры рта при лечении антибиотиками непременно следует учитывать в патогенезе кандидаинфекций во рту.

Другим является вопрос, что к этому основному механизму могут присоединиться и другие механизмы: непосредственное, биотропическое стимулирование белой кандиды некоторыми антибиотиками, поражение тканей и сосудов антибиотиками, парааллергическая сенсибилизация к белой кандиде под влиянием антибиотиков и др. Недостаток витаминов, наступающий при лечении антибиотиками, который учитывают как патогенетический момент при лекарственном кандидозе, следует оценивать более строго на основании экспериментальных данных. А эти данные показывают, что как кишечная микробная флора, так и оральная флора синтезирует витамины группы B, и что недостаток витаминов является не причиной возникновения кандидоза, а следствием ингибирующей нормальную микрофлору роли антибиотиков.

Лечение орального кандидамикоза в начальной стадии требует отмены или замены антибиотика, ухода за полостью рта — полоскание отваром лекарственной ромашки или раствором питьевой соды. Для местного лечения, основываясь на опыте дерматологической клиники, считаем подходящим сочетание Gentianviolett 1,0, Nistatin 1,0, Spiritus Vini 10,0, Aqua ad 100,0, которым 2—3 раза в день следует смазывать слизистую рта после еды и полоскания. Естественно, что при диссеминированном, висцеральном, септическом кандидозе показано и необходимо проводить общее лечение нистатином, общеукрепляющими средствами, большими дозами витаминов B-комплекса, витаминов C, A. В тяжелых случаях необходимо переливать кровь.

Другие энантемы на слизистой полости рта

Помимо уже описанных более или менее специфических лекарственных поражений в полости рта существует еще много медикаментов, которые могут вызвать подобные поражения, а также многочисленные формы проявления этих поражений.

Пятнистые изменения (эритемы, геморрагии, гиперхромии) могут быть вызваны не только солями тяжелых металлов, но и всеми антибиотиками, хлорпромазином, мышьяковистыми препаратами. Пятнистые изменения редко бывают самостоятельными. Они чаще всего сочетаются между собой, а также и с помутнениями слизистой, эрозиями, лихеноидными изменениями, пузырьками и язвами.

В некоторых случаях и в связи с определенными медикаментами на слизистой оболочке рта, также как и на коже, можно обнаружить лекарственную *фиксированную эритему*. Она выражается овальными или округлыми слегка отечными энантемами, которые позднее приобретают фиолетовый оттенок. В 25% случаев поражаются губы и слизистые, преимущественно губы, а гораздо реже — язык, небо, щеки. Эти изменения вызывают пирамидон, антипирин, производные пиразолона, ауреомицин, препараты золота, атебрин и др. При фиксированной энантеме припухают губы in toto, на слизистой полости рта появляются пузыри, часто покрытые пленчатыми или псевдомембранозными налетами, и эрозии. Наблюдается обильное выделение слюны. В редких случаях появляются сгруппированные, размерами с чечевичное зерно, эрозии, картина которых напоминает пузырьковый лишай. Диагноз фиксированных энантем очень труден. Диференциальный диагноз проводят с многоформной экссудативной эритемой, вульгарным пемфигусом, пузырьковым лишаем, герпетиформным дерматитом, сифилисом, дифтеритом.

Патогенез фиксированной энантемы объясняют также, как и фиксированной эритемы, наличием местных (тканевых) антител.

Вегетирующая лекарственная энантема *(бромодерма)* редко локализуется на лице и слизистых.

Йододерма, наоборот, чаще локализуется на лице и слизистых, чем на коже. Полностью развернутая картина вегетирующей бромодермы слизистой полости рта еще не описана. Чаще всего идет речь о буллезных, пятнистых, папулезных и слегка вегетирующих изменениях. При йододерме поражения появляются на передней половине языка, на губах, небе, деснах, тогда как слизистая щек остается непораженной. Основа пузырей разрастается, появляются мягкие, губчатые, опухолевидные вегетации. Поверхность их может изъязвляться или некротизироваться, а на периферии основания поражения, на самой слизистой видны остатки разорванного эпидермиса и следы от имеющихся вначале пузырей. Описанные изменения явно болезненны.

Патогенез лекарственных йододермы и бромодермы еще не выяснен полностью. Чаще всего говорят о своеобразной аллергической реакции, причем в редких случаях наблюдалось пассивное перенесение сверхчувствительности. Несмотря на это, можно привести много возражений против аллергического патогенеза. Речь идет о фиксированных прогрессивно эволюирующих изменениях, которые поражают и общее состояние организма. Весьма вероятно, что инфекционные агенты активируются йодом и бромом, которые выделяются через сальные железы волосяного фолликула. Хорошим лечебным средством бромовых угрей в прошлом была антисептическая местная терапия (белая осадочная мазь). Диагноз и диференциальный диагноз вегетирующих бромодермы и йододермы могут вызвать очень большие трудности. Поражение можно смешивать с pyostomatitis vegetans (аналог вегетирующего пиодермита кожи), фрамбезией,

грибковым микозом, вегетирующим туберкулезом, актиномикозом, другими глубокими микозами, неоплазмами, злокачественной лимфомой (ретикулез).

К более редким и очень трудно диагностируемым лекарственным поражениям слизистой оболочки рта некоторые авторы относят *erythema elevatum et diutinum* – вариант кольцевидной гранулемы. Schuerman описывает это поражение как округлой формы, слегка возвышающееся над окружающей слизистой, размерами с чечевичное зерно, изменение, общий вид которого напоминает разрезанное сало (беловатого цвета), с более желтоватой окраской центральной части. Оно наблюдается и на слизистой уздечки языка.

Причиной появления как кольцевидной гранулемы, так и erythema elevatum et diutinum, могут быть витамин D_2 (granuloma vigantolicum), сульфаниламиды, пенициллин, туберкулин.

Нелегко установить именно лекарственное происхождение описанных изменений в полости рта. Предполагают, что это легче сделать при аллергических лекарственных энантемах. Однако очень трудно провести тесты на слизистой рта. Rosenberg и Fischer применяли для этого особую смесь из пектина, желатины, натрий-карбоксилметил-целлюлозы и пластического геля (так наз. препарат орабаз), в которую прибавляли лекарство и вообще вещество, которым проводится тест. Гораздо легче провести смазывание слизистой полости рта испытываемым веществом или же поставить экспозиционный опыт, т. е. дать для пробы больным новую дозу лекарства в той форме, в которой оно использовалось для лечения, и затем проследить за результатами такой экспозиции.

Проведение теста на слизистой полости рта, помимо технических трудностей, осложняется и дает часто отрицательные результаты вследствие специфики оральной среды. Влажная среда полости рта, а также и строение эпителия слизистой оболочки содействуют быстрому расщеплению, смыванию и прекращению контакта исследуемого вещества со слизистой.

Нарушения слюнной секреции лекарствами

Нормальная по количеству и составу слюна имеет основное значение для структурного и функционального состояния слизистой оболочки рта. Вслед за изменениями слюнной секреции наступает целый ряд непосредственных и косвенных ненормальных явлений. Эти изменения являются патогенетическим моментом патологии полости рта.

Угнетение слюнной секреции, вплоть до полного прекращения ее, можно наблюдать при лечении целым рядом *антихолинергических средств* — естественных (атропин, белладонна, скополамин) и синтетических (бантин и пробантин, антренил, антиспазмин и др.).

Большое число современных антиаллергических средств — *антигистамины* (аллергозан, фенерган, антигистамин и др.), как и так наз. *психофармацевтические средства* также значительно угнетают секрецию слюны. Понижение секреции ее в свою очередь приводит к высыханию в различной степени слизистой оболочки рта (ксеростомия), к изменению ее физиологических констант и нарушению ос-

новных функций полости рта. Затрудняются жевание, переваривание пищи во рту, глотание, речь; изменяются условия жизни самой слизистой и зубов, изменяется микрофлора полости рта, создаются условия для возникновения инфекций, организм лишается комплексных составных частей и нарушается слюновыделение.

Лечение обусловленной лекарствами ксеростомии состоит в устранении поражающего медикамента, соблюдении правильной гигиены рта, а, в случае надобности, в назначении холинергических препаратов. Противоположное состояние – обусловленное лекарствами повышение выделения слюны (лекарственная сиалорея) – наблюдается при лечении рядом холинергических средств, таких, как: пилокарпин (дорил), физостигмин (эзерин, простигмин), ацетилхолин и пр. Сиалорея в некоторых случаях может достичь очень больших количеств слюны (2–3 литра в сутки) и создать значительные трудности для больных, приводя к большим техническим неудобствам, мацерации с последующим воспалением, к общему истощению организма.

Лечение проводится антихолинергическими средствами.

ПОРАЖЕНИЯ КОЖИ МЕСТНЫМ ПРИМЕНЕНИЕМ МЕДИКАМЕНТОВ

Наиболее частыми проявлениями лекарственных поражений кожи являются изменения, наблюдаемые при местной медикаментозной терапии. Их можно распределить в три основные группы:

Лекарственный контактный дерматит; лекарственные гранулемы и импрегнация кожи; поражения в результате внутрикожного и внутримышечного введения медикаментов.

Патогенез указанных трех групп поражений различен и поэтому рассматривается при описании соответствующих групп.

Dermatitis medicamentosa — Контактный лекарственный дерматит

Контактный дерматит, называемый еще и артефициальным дерматитом, выражается в виде асептической воспалительной реакции кожи, вызванной внешними, неинфекционными раздражителями (рис. 10): медикаментами, косметическими средствами, различными веществами, применяемыми в профессиональной и бытовой среде.

Клиническое и общемедицинское значение контактного дерматита видно из частоты его распространения. По данным Sidi, среди 10 000 больных, обратившихся за помощью в кожную клинику в течение трех лет, у 20% был контактный дерматит, вызванный внешними факторами. С развитием индустриализации и более частым, почти массовым применением все более новых и большего числа различных видов лечебных, косметических, предохраняющих кремов и других наружных средств, антигистаминов, красителей и др. наблюдается всеобщая тенденция учащения и контактных дерматитов.

Вызванные контактом с лечебными или иными средствами дерматиты могут протекать типично или атипично. В типичных случаях обнаружи-

вают яркую эритему, отеки кожи различной степени с образованием пузырьков и пузырей или без них. Поражение локализуется на тех поверхностях кожи, на которые было нанесено лекарственное средство, а контуры его могут быть резко ограниченными от окружающей кожи,

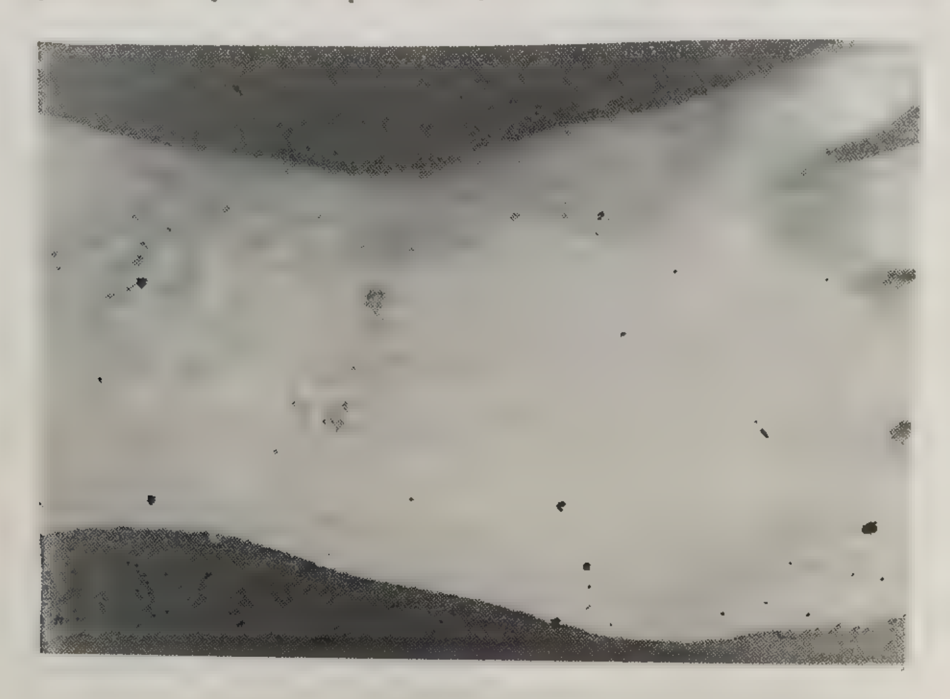


Рис. 10. Dermatitis artificialis (Tinctura armicae по Graciansky).

нередко иметь причудливые формы, соответствующие физической форме контакта, или же они постепенно переливаются с видимо здоровой кожей. В других случаях контактный дерматит может быть выражен атипично. Иногда внешний вид его напоминает экзему (рис. 11), а в других случаях, как, например, при наблюдаемой при лечении зубов новокаиновой экземе, поражения бывают гиперкератотическими, покрытыми рагадами, часто располагаются около ногтей или напоминают так наз. микробную экзему.

При контактных дерматитах, возникших после применения зубной пасты, поражения охватывают и уголки рта и напоминают заеду. Под влиянием некоторых медикаментов и химических средств дерматит может быть сверхострым — сильный отек, рожистое покраснение, пузыри. Такие дерматиты развиваются после применения ртутных препаратов, формола, перекиси водорода, динитрохлорбензола. В других случаях, наряду с описанными изменениями, или без таковых, дерматит имеет характер пурпуры (после применения скипидара и других ревульсивных средств), когда лекарство втирали в кожу. Дерматит может быть и скарлатиноформным (раш-эритема), например, при контактной сверхчувствительности к антибиотикам.

Диагноз медикаментозного контактного дерматита следует предполагать при каждом дерматите и его обосновывают на клинико-морфологических изменениях, тщательно собранном анамнезе, локализации по-

ражения на участках, где применялось то или иное лечебное средство, на динамике течения и рецидивирования поражения. Диагноз подкрепляется накожными тестами, проводимыми подозреваемым медикаментом, или проведением элиминационного и экспозиционного опыта.

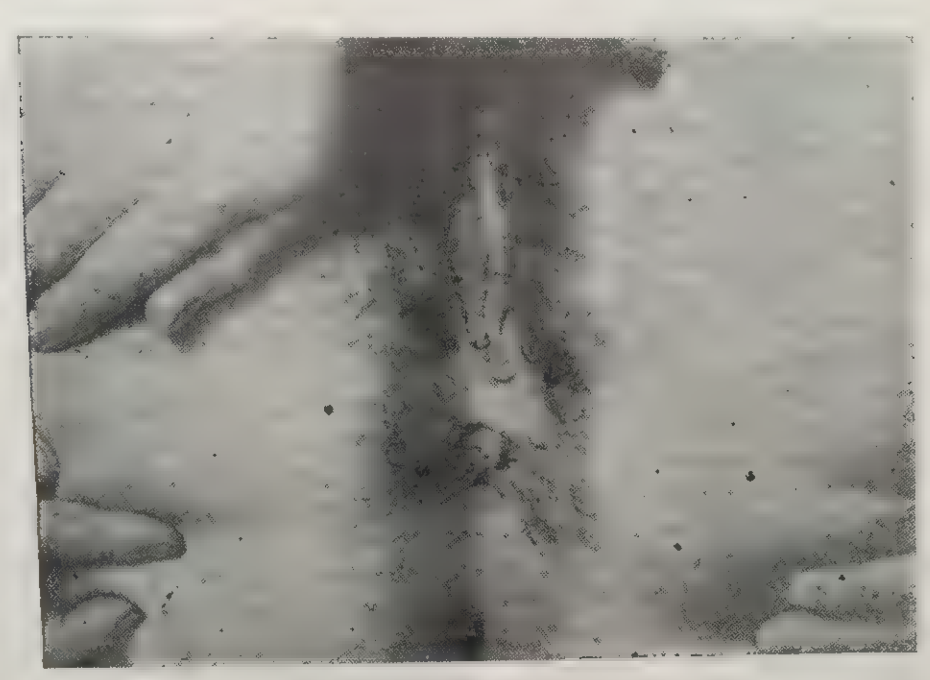


Рис. 11. Экзема, вызванная сульфаниламидами (по Graciansky, Boulle).

Дифференциальный диагноз контактного лекарственного дерматита очень обширен: начальное воспаление, лимфангиты, поверхностные инфекции кожи, различные эритемные и эритемо-везикулезные и буллезные дерматозы, как болезнь Дюринга, пемфигус, пемфигоиды, опоясывающий лишай, пузырьковый лишай, эндогенно вызванные лекарственные экзантемы, конституциальная, микробная, себорейная экзема и пр.

При оценке *патогенеза* контактного лекарственного дерматита следует иметь в виду прежде всего 2 группы случаев — аллергические и неаллергические контактные дерматиты. Аллергически обусловленные лекарственные контактные дерматиты являются настоящими медикаментозными. Они развиваются в результате применения лекарственных средств и форм в допустимых концентрациях, которые хорошо переносятся большинством людей; время возникновения их не играет особой роли — они могут развиться или при первом контакте, или через неопределенный срок времени после начала применения. При эпикутанном тесте соответствующим медикаментом в нетоксической концентрации обычно наступает положительная реакция в 100% случаев, причем необходимо знать, что имеет место аллергическая реакция позднего типа и результаты теста следует учитывать спустя 48 часов.

При аллергических лекарственных контактных дерматитах нельзя забывать возможности групповой и перекрестной аллергизации. Один

медикамент может сенсибилизировать кожу к нескольким другим, сходным с ним медикаментам, неприменяемым до того момента. В других случаях какой-нибудь медикамент может сенсибилизировать кожу не к самому себе, а к другому, сходному с ним медикаменту.

Неаллергические контактные дерматиты развиваются в результате или токсическо-каустического поражения вследствие применения (по ошибке) неразрешенных концентраций, или неразрешенного вида лекарственных веществ, либо в результате так наз. изнашивания кожи вследствие длительного применения лекарственных средств и смесей.

Следует учитывать, что в происхождении неаллергических контактных лекарственных дерматитов могут играть роль и другие механизмы — воздействия на pH поверхности кожи, на так наз. щелочную устойчивость кожи и изменение реакции кожного покрова, разрушение защитных барьеров кожи, а также и механизмы, о которых шла речь при описании поражений слизистой оболочки полости рта при локальном применении лекарств.

Нельзя забывать о том, что каждое неаллергическое, как и медикаментозное, наружное раздражение кожи создает условия для дальнейшей сенсибилизации. Что касается морфологических изменений контактных лекарственных поражений кожи, то при аллергическом патогенезе они эволюируют как экземная реакция.

Подобно тому, как неисчислим арсенал медикаментов, которые могут привести к аллергическим реакциям при их пероральном и парентеральном применении, также неограниченно и число лечебных средств, которые могут вызвать контактный дерматит при их наружном применении. Не лишены подобных свойств даже самые известные лекарства и готовые лекарственные формы и средства, в том числе и те, которые используются для лечения контактных и других дерматитов (антигистамины, кортикостероиды и пр.). Причем не следует забывать, что при использовании лекарственных комбинаций поражающими факторами надо считать не только активное, включенное в эти комбинации лекарственное вещество, но и все остальные компоненты данной комбинации (база, красители, растворители, ароматизирующие смеси и пр.).

Ввиду частоты и других особенностей, больше внимания следует обращать на следующие лекарственные средства и вызванные ими поражения кожи:

Контактные дерматиты, вызываемые антибиотиками. Хлорамфеникол довольно часто применяется при лечении кожных болезней. Он обладает чрезвычайно широким спектром антибактериального действия. Вот почему его очень быстро внедрили в локальную терапию ряда кожных, глазных и ушных заболеваний. Первые случаи сенсибилизации к хлорамфениколу наблюдались в 1951 г. после применения 1% хлорамицетиновой мази (269). Вообще возможность сенсибилизации при наружном применении хлорамфеникола считается небольшой (собственные наблюдения). И тот факт, что мы начинаем рассмотрение с этого антибиотика, то это только потому, что в Болгарии пока что он чаще всего применяется для местного лечения. По Robinson, частота сенсибилизации — 4%. Не следует забывать, что в этот процент включают и чувствительность кожи к вегикулумам, средствам консервирования и растворам. В таких случаях следует проводить тесты и для испытания чувст-

вительности к 1,3-бутандиолу и пропиленгликолу, к которым очень часто Born и Otto устанавливали повышенную чувствительность. Сенсибилизирующую роль играют промежуточные продукты синтеза хлорамфеникола (203, 231, 232). Paulenta при сенсибилизации морских свинок хлорам-

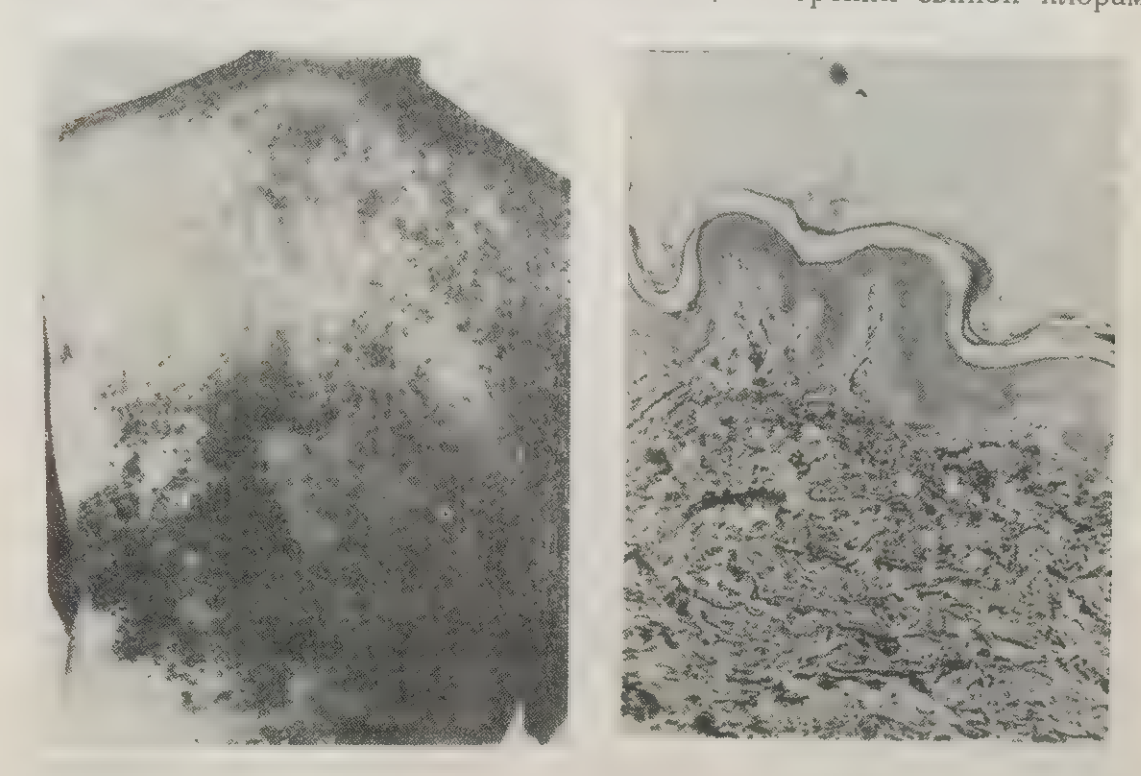


Рис. 12. Крапивница и дерматит в границах высыпания при pityriasis versicolor. Гистологический препарат грибков в роговом слое эпидермиса, отек и слабо выраженный периваскулярный инфильтрат в коже.

Рис. 13. Крапивница и дерматит в границах высыпания при сильно распространенном pityriasis versicolor.

фениколом не удалось вызвать экспериментальную экзему. Позднее отдельные авторы (184) получили контактную экзему, вызываемую хлорамфениколом. Клинические симптомы контактной хлорамфениколовой аллергии появляются через 1—6 часов после применения хлоромицетиновой мази. В смазанной этой мазью области кожи появляется сильный зуд и картина острого воспаления с эритемой, отеком, пузырями и мокнутием. Eberhartinger и Ebner на основании изучения большого числа больных обнаружили, что контактная аллергия к хлорамфениколу, по сравнению с аллергией к другим антибиотикам, появляется гораздо реже.

По нашим данным, контактные кожные аллергии к хлорамфениколу наблюдаются приблизительно у 0,5—1,5% больных, которым применяли этот антибиотик.

Антибиотики: пенициллин (рис. 12, 13), стрептомицин (прил. 4), тетрациклин, эритромицин, олеандомицин, неомицин, бацитрацин, в частности первые два из них, также могут вызвать контактный дерматит (46, 100). Пени-

циллин и стрептомицин — самые сильные контактные аллергены. Поэтому их никогда нельзя применять для местного лечения. В этом смысле особого внимания заслуживает тот факт, что после введения пенициллина может развиться картина тяжелого анафилактического шока у больных, применявших пенициллиновые мази. То же самое можно сказать о сульфаниламидах, но в этих случаях явления не настолько драматичны. Sidi и сотр. обнаружили перекрещенную сенсибилизацию к неомицину и стрептомицину, а Sulzberger — к стрептомицину и дигидрострептомицину. Сенсибилизация к пенициллину обнаруживалась в 6,2%, а к стрептомицину — в 20% всех тех случаев, где были проведены тесты. Наряду с чисто эпидермальными сенсибилизациями, наблюдаются кожно-сосудистые явления. Кожные изменения могут иметь характер дерматита с зудом, крапивницей, макуло-папулезных экзантем до эксфолиативных эритродермий (217). Такие дерматиты чаще всего наблюдаются среди медицинского персонала и работающих на заводах для антибиотиков, и в таких случаях поражаются прежде всего непосредственно подвергающиеся действию антибиотиков участки кожи. Наиболее краткий промежуток времени сенсибилизации кожи к антибиотикам при подобных условиях — 10—12 дней, а самый длинный — до 2 месяцев.

Контактная аллергия к пенициллину заслуживает особого внимания. Степень сенсибилизации зависит от способа применения, и при пероральном приеме ее процент равен 0,3; при парентеральном применении — 2—10%. После местного применения пенициллина (мази, пудры, растворы, микстуры) сенсибилизация наступает гораздо чаще (10—25%). Значение для таких аллергических реакций имеет и новокаин. Поэтому, как было сказано выше, следует избегать локального применения пенициллина. При контактной аллергии к пенициллину наблюдаются дерматиты и экзема. Латентное время возникновения их у уже сенсибилизированных индивидов — 12—24 ч.

Стрептомицин не применяют для местного лечения. Поэтому контактные стрептомициновые дерматиты обычно развиваются у медицинских сестер и других лиц, имеющих контакт с этим антибиотиком. Аллергизирующее действие антибиотика связывается со стрептидином (представляющим собой базой стрептомицина), который химически является производным циклогексана (32, 33, 34). Тот факт, что подобная база входит как составная част в неомицин, канамицин, парамомицин, объясняет групповые аллергические реакции контактного типа при применении этих антибиотиков.

Побочные явления, вызываемые применением неомицина, в последние годы учащаются (101, 48). Неомицин плохо и медленно всасывается, оставаясь долго в роговом слое эпидермиса, чем способствует развитию сенсибилизации кожи к нему. Соединения неомициновой группы применяются не только как чистые препараты, но и как добавка к ряду кортикостероидных мазей, аэрозольных жидкостей, присыпок и др. Соединения неомицинового ряда содержат стрептаминовое ядро. Вероятно, сенсибилизация возникает к этой части химической структуры.

Другие представители неомицинового ряда (парамомицин и др.) вызывают групповую аллергию. Иногда аллергия возникает вследствие копулирования, например неомицина с бацитрацином или ксантоциллина с тиротрицином. Это важно знать, так как обе субстанции, хотя они и

не сходны, часто сочетаются в местной терапии, чем удачно дополняется их антибактериальный спектр.

Контактные дерматиты после применения стрептомицина локализуются главным образом на коже рук и лица, вызывая отеки около глазниц, сопровождаемые зудом и мокнутием кожи.

Тетрациклины очень часто вызывают контактную сенсибилизацию, а хлорамфеникол и эритромицин — очень редко. Затем следуют в восходящем порядке по частоте побочных явлений бацитрацин, полимиксиновая группа, неомициновая группа, ристоцетин, ксантоциллин и новобиоцин (166). Пока что гентамицин единственный антибиотик, не вызывающий локальной чувствительности (262). Он очень ценен для локального лечения, так как обладает широким спектром действия, включительно и на Pseudomonas и Proteus. Для лечения контактных дерматитов, вызванных антибиотиками, применяют влажные компрессы, красители (пиоктанин, фуксин, бриллиантовую зелень), кортикостероиды, антигистаминовые мази, так наз. охлаждающие кремы, препараты антигистамина. Профилактически рекомендуют сменять каждые 6 недель медицинский персонал, находящийся в контакте со стрептомицином.

Среди других наиболее часто применяемых для местной терапии в дерматологии лекарственных средств особого внимания заслуживают:

Салициловая кислота. В любой форме и концентрации она может вызвать эритемо-везикулезные дерматиты с картиной рожистого воспаления. Эти дерматиты сопровождаются очень сильным зудом.

Атофан. 10%-ая мазь может вызвать своеобразные фолликулярные изменения, придающие коже вид гусиной кожи, сопровождаемые сильным зудом.

Хинин. В различных сочетаниях (вода для волос, светозащитные кремы и др.) хинин может вызвать диффузную эритему, отек, мокнутие, появление корочек, отек век, импетигинизацию.

Эфедрин. Применяемый в виде раствора для капель в нос, эфедрин может вызвать рожистоподобный дерматит на коже лица и тыльной поверхности обеих кистей.

Йод. При смазывании кожи тинктурой йода иногда наблюдается так наз. йоддерматит, а иногда настоящая эритродермия. Последняя может быть сухой, пластинчатой или с пузырями, мокнущей. Seymou (цит. по Meyer) описывает одного больного, у которого при повторном смазывании кожи тинктурой йода развился тяжелый эксфолиативный дерматит. В его труде собрано описание 14 подобных случаев, о которых сообщалось в литературе. Явления могут иметь кореподобный или уртикариальный характер. Наблюдались также йодная экзема и йодный отек лица. Во всех случаях поражений, вызванных йодом, появляются большие пузыри, которые иногда изъязвляются. Pautrier и Woringer описывают следующие наблюдения: юноша 19 лет по поводу ревматических жалоб многократно смазывал кожу тинктурой йода. В результате этого появились пузыри, которые изъязвлялись и в течение 6 недель развивались как полициклические язвенно-крустозные изменения, напоминающие глубокую пиодермию, и после излечения оставляли келоиды. Дерматиты после применения йодоформа напоминают поражения, вызываемые йодом, но их особенность в том, что дерматит развивается еще при первом контакте с этим препаратом.



Рис. 14. Новокаиновый дерматит у зубного врача (по Schwartz, Tulipan, Birmingham).

Новокаин. Новокаин является одним из медикаментов, который очень часто вызывает контактный дерматит при применении его в практике врачей и профессионально у медицинского персонала, особенно у оториноларингологов, стоматологов (рис. 14), хирургов. В некоторых случаях экзантема может быть скарлатиноформной.

Ртуть. В прошлом наиболее частыми возбудителями лекарственных дерматитов при местной терапии были препараты ртути (белая и желтая преципитационная мази, красная ртутная мазь, серая ртутная мазь) и сера. В настоящее время применение ртутных препаратов в целях местного лечения очень ограниченно, но все же их употребляют в основном некомпетентные лица, составители «косметических» кремов, народные лечители. Ртутные дерматозы развиваются в месте применения содержащих ртуть комбинаций. Мы наблюдали тяжелый, генерализированный дерматит после применения белой осадочной мази для устранения веснушек. Существуют описания, помимо классических контактных дерматитов, вызванных ртутью, еще и скарлатиноформной, морбилиформной экзантемы, высыпания, подобного многоформной экссудативной эритеме, буллезных и пурпурических изменений.

Рис. 15. Лейкодермия ex usu Depigmani (по А. Дирмишев).

Борная кислота. Она не проникает

через интактную кожу, но может абсорбироваться через воспаленную и эрозированную кожу. Skipworth и сотр. наблюдали у детей раннего возраста после применения 2—3% борной кислоты, входящей в состав тальковой пудры, анорексию, олигурию, раздражение центральной нервной системы и генерализированное шелушение кожи.

Дерматиты могут развиваться и в связи с применением многих других лекарств (прил. 5).

Лейкодермии чаще всего вызываются препаратами, применяемыми для лечения гиперпигментаций, в состав которых входит монобензиловый сложный эфир гидрохинона (Benoquine, Leucodinin, Depigman). Депигментации появляются в виде конфетти в месте применения мази. Латапи сообщает, что из применявшихся препаратов, содержащих это соединение, в Мексике у 0,1% развилась лейкодермия. Интересно сообщение о развитии депигментации в одних и тех же участках кожи у близнецов. Механизм действия неизвестен (рис. 15).

Лекарственные гранулемы и импрегнации кожи при местной терапии

Сравнительно недавно появились сообщения о наблюдениях образования в коже узелковых, гранулемных изменений после применения в целях локальной терапии лекарственных средств в виде порошков или в кристаллической форме. Такие изменения наблюдаются после применения талька, сульфаниламидов, бериллия, содержащих кремний пуд и лекарственных смесей.

Тальковые гранулемы наблюдаются не только в дерматологической, но и в хирургической практике. В последнем случае они обусловливаются использованием присыпанных тальком перчаток и могут возникать на брюшине и около кожных послеоперативных рубцов. Срок возникновения их обычно недолог, и супуративные реакции частое явление. Поражение имеет характер узелка, иногда псевдоопухоли. Гистологически устанавливают инфильтрат лимфоцитов и гигантских клеток. В этом инфильтрате при помощи поляризованного света обнаруживают биорефрингентные кристаллы.

Гранулемы, вызываемые сульфаниламидами. Они почти всегда появляются в результате присыпания оперативных ран сульфаниламидами, реже развиваются на коже. Через несколько недель после этого появляется розовато-желто-коричневый узелок типа саркоида. Гистологически устанавливается гигантоклеточная гранулема с включением кристаллов. Путем особых окрашиваний кристаллы сульфаниламидов можно отличить от кристаллов иного происхождения.

Гранулемы, вызванные бериллием, чаще всего наблюдаются в США (85). Кожные гранулемы, вызываемые бериллием, являются или следствием профессионального поражения, или развиваются в результате случайного воздействия — от флюоресцирующих лампочек, содержащих окись бериллия. Они могут иметь характер торпидной язвы, псевдокелоидов на рубцах, саркоидных узлов гиганто-эпителоидной структуры, местами сопровождаться фиброзными изменениями. Диагноз подтверждается гистоспектрографией (87).

Силициевая гранулема. Эта гранулема известна уже издавна и является наиболее частой среди кристаллических гранулем. Она появляется после травмы (падение на улице, падение на песок, уголь, цемент, асбест и др.). После довольно длительного латентного периода, после новой травмы на тех же местах, после укола, при беременности появляются два типа клинических изменений: дермо-гиподермальные узлы, безболезненные или чувствительные, твердые или флюктуирующие, покрытые интактной, нормально окрашенной кожей; узелковые изменения, окрашенные в фиолетово-красный цвет с картиной саркоидных узлов. Дифференциальный диагноз проводят с epithelioma calcificans Malherbe, tuberculosis cutis luposa, туберкулезной проказой и прежде всего с саркоидозом. Гистологически обнаруживают в дерме и гиподерме хорошо ограниченные инфильтраты эпителоидных, лимфоцитных и гигантских клеток. Проводя исследования на крысах и морских свинках, Maucino и Casseli установили, что только частицы силиция, размерами более 5 мм, могут вызвать гранулемные реакции, характерные для гигантоклеточных хронических гранулем.

Как видно, *патогенез* лекарственных гранулем можно отождествлять с известным механизмом так наз. гранулем типа инородного тела, т. е. речь идет об образовании гранулоидного воспаления вокруг проникшего в кожу инородного тела как защитная реакция против него.

Лечение гранулем типа инородного тела состоит в широком хирургическом удалении узлов. При диссеминированных саркоидных формах используют АКТГ, кортикостероиды, местную инфильтрацию гидрокортизона, антибиотики и другие лечебные методы, применяемые при саркоидозе. В некоторых случаях хорошо действует изониазид (85).

После длительного применения препаратов серебра наступает местная аргирия. Кожа приобретает серо-синевато-фиолетовую окраску, преимущественно на подверженных световым лучам участках. Местами кожа может получить черную пигментацию. Ионы серебра фотохимическим путем (световой катализ) откладываются в коже. При гистологическом исследовании обнаруживают зернышки серебра под эпидермисом, особенно обильно количество их в дерме и гиподерме, в гладкой мускулатуре кожи, в соединительнотканой части волосяного фолликула, сальных и потовых железах, стенках артерий и вен, эластических волокнах. Они могут отлагаться и во внутренних органах. Серебряные частицы лучше всего окрашиваются полихромным метиленовым синим (161, 21). Появившаяся аргирия не поддается лечению.

ПОРАЖЕНИЯ КОЖИ В РЕЗУЛЬТАТЕ ВНУТРИКОЖНОГО И ВНУТРИМЫШЕЧНОГО ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

Если в прошлом эти поражения были в основном результатом механического ранения, ошибок техники или необходимости вызвать сознательно поражение кожи с целью достижения более важных общелечебных результатов (например, вызывание фиксационных абсцессов под влиянием скипидара и пр.), в настоящее время наблюдаются более специфические изменения, являющиеся результатом воздействия на ткани побочных свойств применяемых лекарств. Типичный пример поражения кожи при

внутрикожном введении лечебных средств — результат не самого лекарства, а физической формы лекарственной комбинации и погрешностей в технике ее применения — так наз. ливидоидный дерматит.

Dermatitis livedoides (Nicolau) — embolia cutis medicamentosa. Это осложнение возникает после внутримышечного введения висмута, ртутных препаратов, камфорового масла и других масляных растворов и смесей вследствие попадания их частиц в артерии ягодиц. Непосредственно после введения лекарства в ягодичной области возникает очень сильная, постоянно усиливающаяся боль, затем быстро появляются кожные изменения, выраженные в различной степени. Кожа ягодицы краснеет и припухает. Согласно Moncorps, поражение имеет зональное расположение — внутренняя бледная зона, вокруг которой расположено багрово-красное кольцо, а за ним ливидоподобная зона. В сущности идет речь об эмболии более крупных или более мелких периферических артериальных сосудов, кровоснабжающих кожу и более глубокие ткани. Иногда развиваются геморрагические пузыри. Такая форма заболевания длится около 8—12 дней; в некоторых случаях формируется поверхностный некроз; поражения излечиваются за несколько недель. Наблюдаются также и глубокие поражения, которые могут охватить и половые органы, и тогда они сопровождаются вторичной инфекцией и общими явлениями.

Поражения подкожной ткани при введении инсулина, экстрактов печени, висмута, парафина и др. При внутримышечном введении препаратов висмута возможно развитие внутримышечных склерозирующих инфильтратов, доброкачественных масляных кист и септических абсцессов. Последние развиваются медленно — месяца через два после инъекции.

При введении инсулина через 1—2 часа в месте инъекции может появиться эритема размерами 1—4 см в диаметре, слегка инфильтрированная, слабо зудящая; явления проходят за 2—3 дня и не требуют прекращения лечения инсулином. Частота этого побочного явления уменьшается после введения рекристаллизации инсулина. Иногда местные явления не столь строго ограничены. Эритема может распространяться в диаметре почти на 15 см (57). В месте введения лекарства может появиться местная крапивница, ограниченная пурпура (без тромбоцитопении), папула, пузырь или узел, остающиеся на несколько дней или на неделю. Эти инциденты ортоергического порядка. Узлы могут увеличиваться, достигая размеров куриного яйца, и медленно резорбироваться (в течение 6 месяцев), оставляя после себя окрашенные рубцы (220, 121). В некоторых случаях наблюдаются множественные некротические узелки, оставляющие после себя оспоподобные рубцы (оспины). Beurey и сотр. считают, что имеет место поражение типа феномена Артуса.

Инсулиновые дистрофии. Depisch в 1926 г., через 4 года после открытия инсулина, впервые наблюдал инсулиновую атрофию. Olofsson в 1930 г. описывает инсулиновую гипертрофию. Таким образом сейчас можно говорить о двух основных формах инсулиновой липодистрофии — гипертрофической и атрофической.

Инсулиновая гипертрофия встречается очень редко (112). Изменения напоминают липомы, покрытые кожей, напоминающей кору апельсина, иногда могут быть болезненными. Обычно они хорошо

ограничены, полусферические. Гистологическая картина этих изменений подобна картине при липоме: гипертрофия жировых клеток с множеством липобластов без симптомов воспаления. Соединительнотканые волокна утолщены и ригидны.

И н с у л и н о в а я а т р о ф и я (рис. 16) встречается самостоятельно или в сочетании с гипертрофией. Чаще всего она локализуется в ягодичной области и на бедрах. Атрофии имеют вид впавшей кожи, в виде тарелки, размерами от монеты в 1 лев до размеров кисти и больше. Поверхность кожи в области поражения имеет нормальный вид, а может срастись и с подлежащей тканью. При ощупывании обнаруживается исчезнование panniculus adiposus. Легко прощупываются подлежащие мышцы. Консистенция этих мышц особенно твердая, чем они отличаются от остальных мышц тела. Иногда в этих участках при пальпации обнаруживают плотные, подвижные, безболезненные узлы, размерами с горошину (так наз. corps étranger insuliniques). В области инсулиновых атрофий иногда устанавливается понижение чувствительности до полной анестезии. В других случаях эти бляшки могут быть очень болезненными. Описываются случаи, когда в месте инсулиновой гипертрофии развивается атрофия. При гистологическом исследовании инсулиновой атрофии обнаруживают атрофию эпидермиса, дермы и подкожной жировой клетчатки. Эта атрофия практически приводит к полному расплавлению подкожного жира.

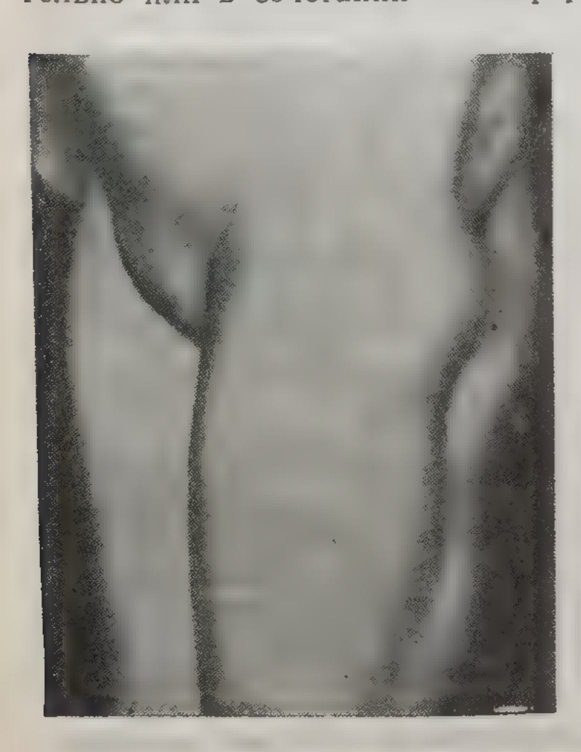


Рис. 16. Атрофия, развившаяся после применения инсулина (по Onkley).

Патогенез инсулиновых липодистрофий еще очень неясен. Предполагают, что инсулин вмешивается в метаболизм жировой ткани (209); что он содержит липолитический энзим (76); что он влияет на нервные окончания в жировой клетчатке, регулирующие жировое депо, и на мобилизацию гликогена в жировой клетчатке. Более частое распространение инсулиновых липодистрофий у женщин в период половой активности свидетельствует о роли эндокринных желез. Это доказано и экспериментами на крысах, у которых вызывают гипертрофию жировой ткани при эстрогенизации и уменьшение ее при андрогенизации.

Лечение инсулиновых липодистрофий варьирует в зависимости от клинической формы. Гипертрофия может уменьшиться или спонтанно исчезнуть за несколько недель или месяцев, когда прекращают вводить инсулин в пораженные области. В тех случаях, когда не происходит спонтанного отзвучания, рекомендуют вводить в очаг поражения гиалуронидазу или лучше всего гидрокортизон. При очень сильно выраженной форме заболевания можно провести хирургическое лечение.

При атрофической форме очень редко наступает спонтанное улучшение. Рекомендуются внутренние лекарственные средства: витамин B_1 (55), витамин E, тестостерон внутримышечно по 40—100 мг 2 раза в неделю (62). Локально производят инфильтрацию новокаином или парадоксально — инсулином (89). Применяют также и гистамин, который вводят с целью повысить анаболизм, циркуляцию крови и трофику тканей (61).

Профилактической мерой считают смешивание инсулина с гиалуронидазой.

Winkler наблюдал появление striae distensae — в месте применения кортикостероидов, под надавливающей повязкой. При длительном применении кортикостероидных мазей, в частности под надавливающей повязкой, может развиться локальная атрофия (109). Такие дермо-эпидермальные изменения обусловливаются эластолизом.

НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫЕ ВОЗБУДИТЕЛИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ КОЖИ И ОСОБЕННОСТИ ВЫЗВАННЫХ ИМИ ИЗМЕНЕНИЙ

Выше рассматривались лекарственные поражения кожи в основном с клинической точки зрения, с их особенностями патогенеза, и были приведены примеры возможных возбудителей этих поражений.

Было бы хорошо, если врач-лечитель, использующий в данном случае определенное лекарственное вещество, знал, какое более конкретное побочное явление можно ожидать со стороны кожи при применении этого лекарства. Вот почему необходимо именно здесь рассмотреть более конкретно основные лекарственные средства, применяемые в дерматологии и других медицинских специальностях, как и поражения, которые они могут причинить коже.

Антибиотики

Пенициллин. Этот антибиотик сравнительно часто вызывает аллергические реакции кожи, зависящие от способа его применения. При оральном приеме эти реакции наблюдаются в 0,1%, при наружном применении — в 5—20%, при внутримышечном введении — в 8%, а при применении депо-пенициллина — в 1—2%. Частота аллергических реакций зависит и от возраста больных. Чаще всего отмечаются аллергические реакции в возрасте между 51 и 60 годами (33), а реже всего в детском возрасте. У больных с другими аллергическими заболеваниями (астма, сенная лихорадка, аллергодерматозы) аллергические реакции к пенициллину более часты. Такая повышенная реактивность к пенициллину вызвана, вероятнее всего, предварительно повышенной общей и кожной реактивностью больных, страдающих другими аллергическими заболеваниями. В последнее время наблюдаются у среднего медицинского персонала одновременно, в одинаковой степени выраженная сверхчувствительность к пенициллину и стрептомицину (Н. Тонкин).

П е н и ц и л л и н вызывает следующие реакции:

Быстрые реакции — крапивницу, отек, астму, анафилактический шок, с латентным временем от нескольких минут до 2—3 часов.

Реакции типа сывороточной болезни — крапивницу, озноб, отек суставов, редко нефрит, с латентным временем 7—18 дней.

Контактную аллергию — дерматиты, экзему, с латентным временем 12—24 часа.

Другие аллергические реакции — почесуха, эритема, морбилиформная экзантема, скарлатиноформная экзантема, множественная экссудативная эритема, узловатая эритема, пурпура, эксфолиативный дерматит.

Описываются случаи экхимозов, локализованных, начиная от ягодиц до стоп ноги, после введения бензатин-пенициллина как проявление сверхчувствительности к нему (265). Пенициллин может привести к рассеянной красной волчанке (110), дисковидной экзантеме, синдрому Лайелла.

Существующие очаги эпидермофитии, эритразмы, разноцветный лишай могут активироваться под влиянием пенициллина (58). Эти явления объясняют перекрестной аллергией или парааллергией (204). В этом отношении интересны наблюдаемые В. Балабановым, Ст. Капниловым и Б. Баждековым больные с уртикариальной сыпью, которая появлялась после лечения пенициллином в тех участках кожи, которые поражены многоцветным лишаем. В данном случае имеет место особая форма параллергии.

В последнее время целый ряд исследователей занимается вопросами иммунохимии пенициллиновой аллергии. Аллергические реакции к пенициллину обусловливаются освобождением гистамина и гистаминоподобных веществ, действующих в тканях (кожа, слизистые, бронхиальная мускулатура) и шоковых органах (8). Освобождение гистамина считается конечной фазой цепных процессов, наступающих при реакции между антигеном-пенициллином, продуктами его распада и их соединениями с протеинами, в том числе и с протеинами эпидермиса, и антителами, выработанными в организме под влиянием этих антигенов (86). Сенсибилизирующие кожу антитела принадлежат к классу иммуноглобулина А, а согласно Ishizaka — к отдельному классу иммуноглобулина Е.

Доказано, что сенсибилизирующие кожу антитела, фиксированные в тканях, принадлежат к двум видам (68). Одни из них свойственны бензилпенициллиновой гаптеновой специфичности, а другие — это так наз. малые гаптены. Принято считать, что сенсибилизирующие кожу антитела участвуют как посредники в появлении аллергических реакций к пенициллину. Эти так наз. малые гаптены способствуют появлению немедленных реакций уртикариального и анафилактического типа, а сенсибилизирующие кожу антитела, обладающие специфичностью к бензилпенициллину, связаны с поздними уртикариальными реакциями. Нередко сенсибилизирующие кожу антитела со специфичностью к бензилпенициллину связаны с гемагглютининовыми антителами, обладающими такой же специфичностью. Эти данные вызвали особенно большой интерес в последнее время среди клиницистов к проведению кожных тестов на пенициллинонепереносимость. Этот интерес объясним, с одной стороны, легко доступной техникой проведения кожных проб, а, с другой — значительно большей специфичностью сенсибилизирующих кожу антител. Предполагают, что пенициллин реагирует с протеинами эпидермиса in vivo и таким образом образуются пенициллиновые антигены. Сначала Д-бензилпенициллиновая кислота и продукты ее распада реагируют с

лизиновыми аминогруппами и с дисульфидными связями протеинов эпидермиса, причем получаются вещества, играющие роль антигенов. Образуется белковое пенициллиновое соединение Penicilloyl-Polylisin по De Weck. С иммунохимической точки зрения это соединение представляет собой полный антиген, ответственный за аллергические проявления пенициллина (68). Тестирование больных, у которых подозревают чувствительность к пенициллину, Penicilloyl-Polylisin гораздо менее опасно, чем проводить тесты пенициллином, и гораздо чаще отмечаются положительные результаты (90%). При диагнозе пенициллиновой аллергии очень ценна комбинация этого теста с гемагглютинационной пробой и тестом Шели. Тест Penicilloyl-Polylisin в редких случаях может быть опасным. L. Lückerath, G. K. Steigleder наблюдали трех пациентов с тяжелыми общими реакциями после внутрикожного теста пенициллоил-полилизином. R. Willcox сообщает об одном случае генерализованной крапивницы, развившейся после кожной пробы пенициллоил-полилизином. Применяя метод гемагглютинации, Langier и сотр. установили наличие циркулирующих антител против пенициллина у большого процента больных. Само собой разумеется, что этот метод нужно применять во время аллергической реакции или же вскоре после ее возникновения.

Hurier и сотр. проводили сравнительные исследования гемагглютинационной пробой и кожные тесты у 29 больных с непереносимостью к пенициллину. Они считают, что гемагглютинация является специфической реакцией. Она может быть количественной и качественной. В 6 из этих случаев только гемагглютинация была положительной, а в других 5 случаях только кожные тесты были положительными.

П. Михайлов и Н. Берова описывают различные виды пенициллиновой аллергии у 736 больных, при исследовании которых они использовали следующие диагностические тесты:

Прямые накожные пробы и скарификационный тест.

Непрямые тесты — пассивную гемагглютинацию, базофильный дегранулирующий тест и иммунодиффузионную пробу.

В результате своих исследований авторы пришли к следующему заключению: диагностическое значение каждой из этих проб непосредственно зависит от вида аллергической реакции. В немедленном типе реакции скарификационный тест положителен в 70%, пассивная гемагглютинационная проба положительна в 54% и базофильный дегранулирующий тест — в 52%. При замедленном типе реакции: скарификационный тест положителен в 84%, а накожный тест — в 79%.

Перечисленные методы исследования пенициллиновой аллергии тем чаще оказываются положительными, чем в более активной фазе пенициллиновой аллергии их проводят.

Scarpa наблюдал после скарификации пенициллином G анафилактический шок, но в месте скарификации не было никакой реакции.

M. Dogliotti сообщает о смертельной реакции после проведения скарификационного теста пенициллином.

Роль аллергенных примесей в выпускаемых препаратах пенициллина. Мнение о том, что в лекарственных препаратах, содержащих пенициллин, применяемых в медицинской практике, может содержаться протеин, не ново. В 1944 г. Feinberg допустил эту возможность, так как тогда препараты пенициллина были еще сравнительно необработанными, но позднее,

по мере усовершенствования технологии производства пенициллина, на эту возможность перестали обращать внимание. Исследования Batchelor, Stewart установили наличие макромолекулярных протеиновых примесей в пенициллине, которые, хотя их количества малы, могут обусловить некоторые типы аллергических реакций. Примеси протеинов обнаруживаются и в 6-АПК, чем в известной степени объясняют иммуногенную способность этого соединения, которое не образует пенициллиновой кислоты.

Установлено наличие двух различных компонентов в лекарственных препаратах пенициллина. Оба имеют высокий молекулярный вес, лишены антибактериальных свойств, тогда как одно из них имеет качества белка, а другое — является полимером, содержащим серу. Вычислено, что терапевтическая доза 150 000 ЕД бензилпенициллина освобождает около 20 гамм сенсибилизирующих протеинов.

При кожных тестах, проведенных 100—1000 ЕД пенициллина, освобождаются приблизительно 0,012—0,12 гаммы аллергизирующего протеина.

На основании этих данных разработаны методы для уменьшения количества примесей, как, например, метод уменьшения примесей на 40% при помощи Сефадекса. Получен и выпущен для употребления такой очищенный препарат пурапен-Г, который обладает более слабыми аллергизирующими свойствами.

Применение энзима пенициллиназы при лечении сверхчувствительности к пенициллину. Один из способов борьбы против аллергических последствий лечения пенициллином предлагает сама природа, в которой обнаружены бактериальные виды Bac. subtilis, группы mesentericus, Bac. cereus, Bac. licheniformis, Bac. anthracis, Staph. aureus, Mycobact. tuberculosis, штамм BCG из группы грамположительных микробов и E. coli, Aerobacter, Klebsiella, Shigella, Salmonella, Proteus из группы грамотрицательных микроорганизмов, продуцирующих пенициллиназу — энзим, открытый и описанный Abracham, Chain (1) в 1940 г.

Пенициллиназа обладает свойством расщеплять β-лактамное кольцо пенициллиновой молекулы, превращая карбонильную группу в карбоксильную и таким образом гидролизируя пенициллин в антигенно неактивную пенициллоиновую кислоту.

Пенициллоиновая кислота не обладает антигенными свойствами. При экспериментальной сенсибилизации подопытных животных она способна в большей или меньшей степени угнетать гемагглютинационную реакцию между сыворотками животных и эритроцитами, нагруженных пенициллином.

После 1956 года в литературе появляются сообщения о терапевтическом применении пенициллиназы. Пионерами в этой области являются американцы.

Becker P. M. (2) первый применил пенициллиназу в клинической практике. Он опубликовал свои наблюдения успешного применения энзима в 42 случаях из 46 больных с аллергическими проявлениями в отношении к пенициллину.

Zimmerman (16) описал 45 случаев полного исчезновения клинических признаков пенициллиновой чувствительности у 52 леченных пенициллиназой больных.

Mino, Dawis (11) добились полного клинического излечения 62 больных, у которых была установлена сверхчувствительность к пенициллину, выражающаяся гигантской крапивницей, отеком Квинке, эксфолиативным дерматитом. Авторы отмечают, что действие энзима наступает спустя около часа и длится в течение 4—5 дней.

После первой инъекции 800 000 ЕД пенициллиназы у 80% больных различные клинические симптомы исчезали через 12—96 часов, а после второй дозы — у 95% больных.

Все перечисленные выше авторы применяли препарат неутрапен, полученный из культур Bac. cereus, произведенный Shenley Laboratories в Нью-Йорке.

Unger и Nemuth (13) описывают случай спасения жизни больного, которому по поводу острой почечной недостаточности и уремии, вследствие лечения пенициллином, ввели пенициллиназу. Сверхчувствительность к пенициллину, выраженная такой клинической картиной, представляет собой довольно редкое осложнение пенициллиновой терапии.

В литературе имеется ограниченное число сообщений, как, например, сообщения Spring, Grassi (12, 8). В описанном выше случае Unger и Nemuth (13) после применения 800 000 ЕД пенициллиназы у мужчины 65 лет с острой недостаточностью почек после безрезультатного лечения антигистаминовыми и кортикостероидными препаратами был восстановлен диурез и состояние его значительно улучшилось.

В 1959 году Hyman (10) описал первый случай анафилактического шока после внутримышечного введения 800 000 ЕД неутрапена, растворенного в 2 мл воды. Через две минуты после инъекции у больного развился анафилактический шок, который, к счастью, не привел к смерти больного.

Тогда же появились результаты экспериментальных работ Fisher, Cooke, Freedman (5), изучавших антипенициллиназные антитела в сыворотке подопытных животных.

В Европе впервые в 1958 году Flandin и Grupper (6) (во Франции) применили пенициллиназу при лечении больной 46 лет, у которой после введения 1 200 000 ЕД экстенциллина развились крапивница, отек Квинке, увеличились подмышечные и паховые лимфатические узлы, появились одышка, афония и тяжелая асфиксия, угрожающие ее жизни. Через 4—8 часов после введения 800 000 ЕД пенициллиназы внутримышечно все клинические явления исчезли.

В 1959 году Huriez, Cl. Desmons (9) и сотр. применили внутримышечно пенициллиназу в дозах от 400 000 до 800 000 ЕД 11 больным с разными проявлениями аллергии к пенициллину, проводя при этом биологические и терапевтические исследования этого энзима.

Эти же авторы изучали влияние пенициллиназы на кожные тесты, которые она способна ингибировать, как это имело место у двух из их больных. Полученные результаты сходны с данными американских авторов, только за исключением того, что особо подчеркивается отсутствие каких-либо местных или общих инцидентов, вызываемых пенициллиназой.

Подобные результаты описывают Feher и Gezony (7) в 1961 г., полученные ими при лечении 17 больных.

Затем наступает затишие в отношении массового применения этого препарата, рекомендованного для лечения аллергических реакций к пенициллину.

Может быть, это связано с широким внедрением кортикостероидных препаратов, применяемых внутривенно в терапевтической практике. В 1968—1969 гг., однако, снова появляются сообщения в литературе по этому вопросу (3).

Бородин (14) применил пенициллиназу при лечении 61 больного с различными осложнениями после пенициллинового лечения. Энзим он сам выделил из Bac. licheniformis. Ему удалось достичь выраженного терапевтического успеха у 55 из 61 больного (90,1%). Общих и местных аллергических осложнений не было отмечено.

В заключение можно сказать, что на основании широкого экспериментального и клинического изучения пенициллиназа нашла свое место в лечении аллергических последствий пенициллиновой терапии, наряду с кортикостероидами, антигистаминовыми препаратами и адреналином.

Н. Цанков применил лечение пенициллиназой (в дозе 800 000 ЕД) 10 больным с разными формами кожных проявлений ранней и поздней сверхчувствительности к пенициллину. Наряду с очень хорошими клиническими результатами, он прослеживал за динамикой скарификационных проб к пенициллину. Семич, Нуриманова и Позднякова подтверждают экспериментами на животных, что пенициллиназа расщепляет и полусинтетические пенициллины — метициллин и оксациллин.

Н. Цанков (личное сообщение) отмечает очень хорошие результаты при лечении пенициллиназой медикаментозных дерматитов, вызванных применением ампициллина.

Стрептомицин, неомицин, канамицин и другие антибиотики этой группы. Они часто вызывают кожные реакции, но они выражены более слабо, чем при применении пенициллина. Иногда стрептомицин может содержать токсические примеси (гистаминоподобные пирогенные вещества). Кожные реакции, вызываемые стрептомицином, следующие: зуд, крапивница, эритема, макуло-папулезная, морбилиформная и скарлатиноформная экзантемы, появляющиеся обычно на 10—12-й день. Иногда сыпь может быть пурпурической. Редко наблюдаются эритродермии. Отмечается также и стоматит, иногда изъязвляющийся. Аллергизирующее действие стрептомицина объясняют наличием базы стрептидина (производного циклогексана). Подобная база входит в состав неомицина и канамицина. Сходством в химической структуре объясняют и групповые аллергические реакции при применении этих антибиотиков.

Стрептомицин часто вызывает профессиональные повреждения, преимущественно на коже и слизистых оболочках. На коже чаще всего появляются зуд и легкие отеки, эритема, и то чаще всего охватывают кожу век и лица. Впоследствие эритема может превратиться в тяжелый дерматит. Примерно в 75% случаев эти явления сопровождаются конъюнктивитом. Наблюдаются также и экземоподобные высыпания на коже, в основном на туловище. Наиболее стойкие и неподдающиеся лечению оказываются поражения кожи пальцев, где образуются трещины, небольшие эрозии и паронихия (10, 11).

Побочные явления, наблюдаемые при применении антибиотиков широкого спектра действия, обычно доброкачественны и встречаются в 0,6—0,8% случаев (33).

Хлорнитромицин может вызвать появление макуло-папулезной сыпи, а иногда сыпи типа множественной экссудативной эритемы,

изменения слизистой (стоматиты, глоссит, меланоглоссит, фиксированную эритему) (138, 31, 32, 33).

Окситетрациклин вызывает фиксированные эритемы и фотореакции кожи (136).

Аллергические реакции, появляющиеся после применения эритромицина, очень редкое явление.

Амфотерицин также редко вызывает аллергические реакции.

Биомицин чаще вызывает крапивницу или ангио-невротический отек. Гризеофульвин, широко применяемый в дерматологической практике, вызывает ангионевротический шок и генерализованную крапивницу, макуло-папулезную экзантему, скарлатиноформную и кореподобную экзантемы, пурпуру, фотосенсибилизацию и кровоизлияния под ногтевые пластинки (111, 186, 136). М. Арневич и Duvern сообщают о случаях нарушения психики под влиянием гризеофульвина, а В. Сагатов и Л. Сизова — о случаях токсического энцефалита при лечении гризеофульвином. Гризеофульвин не следует применять одновременно с барбитуратами, так как последние редуцируют его уровень в плазме (71). Барбитурабы стимулируют химические процессы распада гризеофульвина в печени.

Лечение побочных явлений на коже, вызванных антибиотиками

Согласно собственным наблюдениям, считаем наиболее удачной при легких и средней тяжести формах непереносимости антибиотиков комбинацию кальциевых и антигистаминовых препаратов и, в частности, комбинированный препарат сандостен-кальций. Больным с тяжелыми аллергигическими реакциями необходимо вводить кортикостероиды. При пенициллиновом аллергическом шоке их следует вводить в вену. В нашей клинике применяется гидрокортизон «Русел» или урбазон (6-метил-преднизон).

При профессиональной контактной антибиотической аллергии необходимо проводить длительное и упорное неспецифическое лечение, а в тяжелых случаях необходимо и постоянное трудоустройство. Помимо лечебных мероприятий, борьба с медикаментозной аллергией к антибиотикам включает и ряд профилактических мер, как, например: введение стерилизации, поддержка вентиляционных установок в рабочих помещениях исправными, своевременное лечение и при надобности и трудоустройство сверхчувствительных к антибиотикам медицинских сестер. Выделение специальных спринцовок и сестер только для пенициллиновых инъекций — важное профилактическое мероприятие.

Химиотерапевтические средства

Сульфаниламиды могут вызвать цианоз кожи, геморрагии кожи, иногда с картиной анафилактоидной пурпуры. Вызываемые, хотя и в редких случаях, розацеаподобная картина и порфирия считаются обусловленными поражением печени. Могут наблюдаться иногда и скарлатиноформная, кореподобная, везикулезная или буллезная сыпи — типа многоформной экссудативной эритемы с эрозией слизистой полости рта — син-

дром Стивенса—Джонса, синдром Лайелла, герпетиформный дерматит, сосудисто-аллергический синдром — гиперергический васкулит, трисиндром Гужеро-Дюпера, узловатый периартериит. В последние годы у нас создалось впечатление, что особенно участились побочные явления, вызываемые депо-сульфаниламидным препаратом байрена.

Сульфаниламидные диуретики группы карбоангидразных ингибиторов (диамокс и др.) вызывают легкую экзантему. Солевые диуретики (эзидрекс и гидротон) могут вызвать папуло-везикулезную и пурпурическую экзантему. Антидиабетические сульфаниламиды вызывают экзантемы типа экзантем под действием других сульфаниламидов.

При применении *синтетических противомалярийных средств* могут наблюдаться: зуд, макуло-папулезные, морбилиформные высыпания и пурпурические экзантемы. Описаны также и уртикарнальные и эксфолиативные изменения и повышенная чувствительность к свету (136). Синтетические противомалярийные средства вызывают обострение porfiria cutanea tarda (149, 252), обострение обыкновенного лишая, болезни Дюринга. Под влиянием резохина может наступить экзантема с картиной многоформной экссудативной эритемы.

Чаще всего встречается лихеноидная экзантема, клинически и гистологически очень сходная с красным плоским лишаем. Местами кожа веррукозная и пигментирована. Сыпь локализуется на разгибательной поверхности предплечий, тыльной стороне кисти и др. Нередко кожные поражения бывают фолликулярными, что связано со сродством противомалярийных средств к фолликулярному аппарату. Могут появиться и лихеноидные изменения на слизистой оболочке рта (164). Наблюдается зуд, но он не столь постоянен, как при красном плоском лишае (7).

P. Aschurst, M. Manchster описывают три случая, когда в результате лечения противомалярийными средствами хронического дисковидного эритематода развилась erythema annulare centrifugum. Предположение, что эти сыпи представляют собой клинический вариант красной волчанки, исключается тем, что после прекращения лечения hydroxychloroquine sulfate и chloroquine sulfate эта сыпь исчезает.

После применения резохина наблюдаются пигментации и депигментации кожи и слизистых. De Graciansky и сотр. наблюдали меланозы, серовато-сизые пигментации неба, ногтей и разгибательных поверхностей голеней. Y. Privat и сотр. описывают псевдо-охронозные пигментации кожи. Нервно-мышечные поражения отмечались при продолжительном лечении (4—9 месяцев) высокими дозами (500 мг) противомалярийных средств. Наблюдаются они чаще у алкоголиков и курильщиков. Противомалярийные средства, хотя и реже, вызывают гистологические изменения в мышцах, а также и электромиографические и электрические изменения. Badanoiou и E. Hагар (Бухарест) установили, что при сочетании противомалярийных средств с кортикостероидами или рутозидом не наблюдаются побочные явления. Они считают, что появление или отсутствие побочных явлений — индивидуальное явление и в значительной степени оно зависит от недостаточности энзимных систем, атакующих противомалярийные средства.

Транквилизаторы могут вызывать появление скарлатиноформной сыпи, контактного дерматита, эритемо-сквамозной сыпи, пигментаций, стоматита, фотоаллергических реакций (22, 54, 113).

W. Peterson и сотр. наблюдали появление пурпурических высыпаний у 4 больных, принимавших карбромал и мепробамат. Сыпь появлялась в области голеностопного сустава, затем охватывала ноги и живот. Помимо пурпурических поражений, появились и эритема, папулы и гемосидерические пятна, зуд. Лечение симптоматическое, и сыпи проходили за 2—4 недели после прекращения лечения указанными лекарствами.

Туберкулостатические препараты. ГИНК вызывает появление так наз. акнеиформной сыпи. Есть известная разница в картинах обыкновенных угрей и акнеиформной экзантемы (127). Клиническая картина при угрях полиморфная, с обилием комедонов, тогда как при экзантеме после приема ГИНК нет никаких или же только отдельные комедоны, отсутствуют также гнойнички и рубцы. Процесс проходит после отмены ГИНК. P. Hesse считает, что конституциональная себорейная сыпь является предпосылкой для развития аллергической реакции акнеического типа. Adamm считает, что причиной являются поражения печени в результате лечения препаратом ГИНК, что приводит к нарушениям энзимных процессов, благодаря которым происходит распад половых гормонов с наступающей затем гиперэстрогенией.

В связи с авитаминозом B_2, развивающимся под влиянием лечения римифоном, возникает пеллагроидный синдром (92). Такой пеллагроидный синдром может развиться после более длительного лечения ГИНК. Пеллагроидные изменения быстро проходят после отмены лечения и применения никотиновой кислоты вместе с витаминами группы В. Быстрое воздействие этого лечения говорит о патогенетической роли недостат а. витамина в развитии этого медикаментозно обусловленного пеллагроидного синдрома. Описываются еще и опоясывающий лишай, как и понижение полового влечения и потентности у мужчин.

В очень редких случаях при лечении ГИНК можно наблюдать появление рубцовых багровых полос на коже (130). Появление этих полос связывают с повышенной функцией коры надпочечников в результате лечения ГИНК. ПАСК, тубигал, римифон вызывают появление токсической кореподобной или скарлатиноформной сыпи. ПАСК может вызывать картину красного плоского лишая, крапивницы. Комбинация римифона со стрептомицином — картину кольцевидной гранулемы.

Бромиды и йодиды. Вызываемые под действием брома кожные сыпи остаются на коже дольше, чем от йода. Описываются многоформная экссудативная эритема, крапивница, акне, бородавчатые и опухолевидные разрастания, вегетирующий пемфигус, бромовый пемфигус и др. Бромкарбамиды (бромурал, адалин) могут вызвать пурпурическую сыпь, подобную пурпуре Майохи-Шамберга, и пурпурический дерматит Гужеро-Блюма. Хлоралгидрат вызывает папулезную сыпь, геморрагии, экзематозные поражения, крапивницу и изменения, подобные пиодермии. При приеме высоких доз различных йодидов развивается генерализованная эритема с дегрануляцией жировых клеток.

Антигистаминовые препараты. Они могут вызвать появление экзематозных дерматитов, пурпуры, крапивницы, контактного дерматита, а фенерган — фотосенсибилизацию (2).

Цитостатические средства (аминоптерин, метотрексати др.) могут являться причиной появления алопеции, нарушения роста ногтей, воспаления слизистых оболочек, петехий, пигментаций,

крапивницы, эритродермии, конъюнктивитов. Immel и C. Schirren наблюдали длительную азооспермию у одного больного, леченного циклофосфамидом (эндоксаном). F. H. Oswald лечил больную псориазом, женщину 83 лет, аминоптерином. После недельного лечения псориатические бляшки превратились в болезненные эрозии. Вследствие этого лечение было прекращено. Позднее наступило излечение болезненных изменений.

Гормональные препараты

Инсулин обладает антигенными качествами, доказанными путем обнаружения антител (преципитинов, связывающих комплемент и циркулирующих). Он вызывает крапивницу в месте введения инсулина и генерализованную крапивницу, ангио-невротический отек, эритему, скарлатиноформную экзантему, везикулезную сыпь, пурпурические пигментации, инсулиновую дистрофию.

Адреналин может вызвать изъязвление и некроз в месте инъекции. При повторной инъекции наблюдается реакция, подобная феномену Артюса, уртикариальная сыпь и др.

Витамины

При сверхдозировке витамина А появляются: мелкопятнистая сыпь, эритема, папулезная или акнеиформная сыпь в основном на коже лица, фолликулярный гиперкератоз на конечностях, пигментации типа хлоазмы, кровоизлияние, сглаживание рисунка кончика языка, трещины в уголках рта, атрофия кожи. Побочные явления при лечении вульгарного псориаза амульзином — с высокими концентрациями витамина А — 3 милл. ED в сутки, всего 60 милл. МЕ, которые могут привести к повышению внутричерепного давления, желудочно-кишечным явлениям, эксфолиативному дерматиту.

Группа витаминов В: витамин B_1 может вызвать ангио-невротический отек, крапивницу, эритему, анафилактический шок, кандидамикоз.

Никотиновая кислота — вызывает контактный дерматит.

Витамин B_{12} в редких случаях вызывает крапивницу, ангионевротический шок.

Во время лечения высокими дозами витамина B_{12} (1000—5000 гамм) Guissaur и сотр. наблюдали акнеиформные высыпания, которые чаще встречались у женщин. Наблюдаются обильные пустулы, причем картина напоминает Acne bromica, flux seborrhoique. Считается, что причиной этого является компонент витамина B_{12} — гидроксикобаламин.

Фолиевая кислота вызывает зудящую макуло-папулезную экзантему и зуд, или только зуд.

Витамин D_2 — сравнительно часто вызывает крапивницу, экзему на коже лица, генерализованное высыпание, напоминающее lichen scrofulosorum, псориазиформные изменения, поражения типа кольцевидной гранулемы, злокачественное вырождение in lupo.

В месте введения сывороток может появиться сразу покраснение, затем через некоторое время феномен типа Артюса, а позднее — сывороточная болезнь, сопровождаемая тахикардией, понижением артериального давления, одышкой, рвотой, а также сенсорные нарушения, коллапс, конвульсии. Лицо больного приобретает испуганное выражение, наступает цианоз слизистых и конечностей, аденопатия, полиневрит, почечный синдром, понос, боли в желудке. Сыворотки могут стать причиной также и крапивницы, отека Квинке, скарлатиноформной эритемы, кореподобной сыпи, erythema marginatum abberans, пурпуры; иногда в волдырях обнаруживают кровавое содержимое: также может развиться аденопатия, могут появиться сыпи типа многоформной экссудативной эритемы. Дифтерийный токсин и анатоксин вызывают генерализованную крапивницу.

H. Matheis (180) описывает следующие осложнения со стороны кожи при противооспенной прививке:

1. Местные кожные осложнения: (area migrans, vaccinola, vaccinia serpeginosa, pustula gigantea, вакцинальная язва, vaccina gangraenosa, смешанная инфекция).

2. Контагиозные осложнения: [vaccinia translata, vaccinia sec., eczema vaccinatum (eruptio varicelliformis)]. Наиболее частым осложнением, чаще вследствие контактного заражения непривитых больных, страдающих экземой, от контакта с только что вакцинированными людьми, находящимися в непосредственной близости с ними, чем от прямой прививки их самих.

3. Гематогенные осложнения: vaccinia gener., vaccinia foetalis.

4. Аллергические осложнения: поствакцинальные экзантемы, параллергические вакциноиды, называемые вакцинидами. Различают: *ранний тип* — через 2—3 дня после прививки против оспы. Это чаще всего макулезные и папулезные сыпи. *Поздний тип* — через 14—22 дней после прививки. Поздние экзантемы очень разнообразны и представляют трудность в дифференциально-диагностическом отношении. Они могут быть макулезными, типа многоформной экссудативной эритемы, узловатой эритемы, геморрагической экзантемы. Иногда наблюдается и генерализованная вакциния. На основании данных анамнеза, хорошего общего состояния, отсутствия контакта с оспой, отрицательной вирусной находки в отношении оспы, эта поздняя вариолиформная экзантема отличается от истинной оспы, генерализированной вакцинии и вакцинальной экземы. Вопрос о том, вызвана ли кожная сыпь протеиновыми оболочками вируса, вакцинальными протеинами, консервантами, инородными вирусами, все еще спорен.

Ил. Петков, Б. Баждеков, Ст. Капнилов и Н. Цанков описывают случаи erythema chronicum migrans (Lipschütz), dermatitis lichenoides purpurica et pigmentosa (Gougerot-Blum), alopecia areata, развившиеся через 8—14 дней после противооспенной прививки.

Противополиомиелитная прививка по Салку может вызвать крапивницу, пурпуру, экзематозные и псориазиформные сыпи (232, 248).

Коклюшный токсин вызывает вазомоторный насморк, пурпуру, иногда и лимфаденит.

После иммунизации вакциной БЦЖ иногда остаются труднозаживающие язвы, подкожные абсцессы, лимфангит или поражения, картина которых напоминает коликвативный туберкулез кожи, волчанку. На так называемый бецежит хорошее влияние оказывает лечение ГИНК.

Глюкокортикоиды и АКТГ

При лечении кортикостероидами — кортизоном, преднизоном и др., частота и виды побочных явлений зависят от продолжительности лечения, дозировки, способа применения и отчасти от эндокринного равновесия организма. Обычно при продолжительности лечения менее 2 недель кожные изменения не наблюдаются.

Наблюдаются следующие побочные явления: макуло-папулезные экзантемы, отек Квинке и крапивница; генерализованная геморрагическая сыпь. При продолжительном лечении кортикостероидами (пемфигус обыкновенный, эритематоз, дерматомиозит) лицо больного может приобрести лунообразный вид, на спине скапливаются отложения жира, оволосение увеличивается. Оволосение появляется при общем лечении и после введения их под кожу и в очаг поражения на ограниченном участке.

Очень частым побочным явлением бывает акне. При этом речь идет не о его классической форме с вытечением сала и образованием комедонов. Наблюдается появление акнеиформных узелков на сухой коже (собственные наблюдения). Локализация этих изменений характерна для обыкновенного акне. Luolzheirger, M, H. Wittea и A. Korf установили, что кортизон не повышает выделения кожного сала, а усиливает циркуляцию крови в капиллярах и секрецию пота. Тем самым объясняется часто наблюдаемый гипергидроз при лечении кортикостероидами (38).

Атрофия кожи представляет собой такое явление, которое заслуживает особого внимания. При длительном пероральном приеме *кортикостероидов* R. Touraine, S. Belaich и M. Fournot (255) наблюдали диффузную атрофию кожи, циркумскриптную атрофию и полоски. При лечении кортикостероидами наблюдается микроангиодистония, вызванная первичной атрофией эпидермиса. Появление полосок может быть вызвано увеличением веса, а может быть и результатом непосредственного гормонального воздействия на кожу. Почти у всех больных пузырчаткой и системным эритематозом, которых мы лечили продолжительно кортикостероидами, появились striae dystensae, локализованные на ягодицах, животе, верхних конечностях. Принято считать, что они являются выражением катаболического действия. Гистологическое, гистохимическое и электронномикроскопическое изучение атрофической кожи в результате лечения кортикостероидами выявило атрофию коллагеновой ткани, причем иногда эластическая ткань может оставаться неизмененной, за исключением случаев с появлением полосок.

При местном лечении кортикостероидами можно наблюдать следующие побочные явления: при смазывании кожи сильными фторированными препаратами, как: флюоцинолон-ацетонид 0,001% (синалар), триамцинолон-ацетонид 0,1% (адкортил А), бетаметазон-17 валерат (бетнавар), или 1% гидрокортизоновой мазью, наблюдается вторичная инфекция, вызываемая прежде всего стафилококками, что приводит к импетиго и фол-

ликулитам, которые часто становятся причиной обострения экзематозного процесса. При применении кортикостероидных препаратов может наступить ухудшение варикозных язв голени, когда в них попадает кортикостероидная мазь, применяемая в таких случаях для лечения околоязвенной экзематизации. При продолжительном местном лечении фторированными кортикостероидами (синалар, локакортен) могут появиться телеангиэктазии, геморрагические пятна, звездчатые рубцы, elastoidosis cutanea nodularis cystica interfollicularis colli et comedonica (Fewre-Racouchot); милиарный коллоид, erythrosis interfollicularis-colli; cutis linearis punctata colli, фотосенсибилизация и др. (240).

При надавливающей повязке в области леченного кортикостероидами участка кожи, или на другом, отдаленном ее участке, могут появиться полоски. Иногда кожа в этом месте может стать атрофической. Атрофия иногда может пройти после прекращения лечения кортикостероидами. Наблюдается также и исчезновение подкожной клетчатки (E. Schapf, 240[a]). Часто отмечается и осложнение в виде стафилококкового фолликулита. Совместное введение флюоцинолона и неомицина уменьшает тенденцию к образованию фолликулитов, но не исключает полностью такую возможность. В двух случаях красной волчанки мы наблюдали серьезное обострение болезненного процесса после применения синалара в надавливающей повязке, наложенной на обширные участки кожи. У одного из больных среди обострившихся кожных изменений устанавливались некротические язвы различных размеров и формы, которые были скоропреходящими и полностью исчезли через 3—4 дня. Гистологическим исследованием этих поверхностных некрозов установлен дермо-эпидермальный некроз среди типичных для волчанки гистологических изменений.

Патогенетический механизм наблюдаемых R. Warin глубоких некротических язв после местного лечения кортикостероидами и устанавливаемых нами некротических язв среди изменений красной волчанки, вызванных применением синалара под надавливающей повязкой, не выяснен

Лечение введением лекарств под измененные участки кожи

Laymon, C., W. Peterson лечили 45 больных обыкновенным псориазом, ограниченным невродермитом, гнездной алопецией, красным плоским лишаем, вульгарным акне, кольцевидной эритемой, липоидным некробиозом путем введения триамцинолона-гексацетонида в дозе по 2 мг в место поражения. Несмотря на полученные очень хорошие результаты, наблюдали появление стерильных абсцессов, геморрагий и легкой атрофии кожи в месте введения у 1,5% больных. Эти реакции были скоропреходящими, за исключением кожной атрофии у одного больного, которая сохранялась более 6 месяцев и затем постепенно исчезла. H. Baden и L. Bernar наблюдали отложение извести в коже у одного пациента, больного eczema numulare, которому под место поражения вводили триамцинолон-ацетонид.

Гиперпигментации. Появление пигментаций под влиянием лечения кортизоном и АКТГ, вероятно, вызвано наличием следов интемидина в АКТГ-препаратах, повышением активности тирозиназы и уменьшением содержания глютатиона в коже (38), причем не наблюдается поражений сердца и почек, но налицо доказанное нарушение минерального равновесия. При продолжительном лечении кортикостероидами можно наблю-

дать: фолликулиты, пустулизацию папул акне, множественные фурункулы, абсцессы в ягодичной области вплоть до сепсиса (228, 229).

Кровоизлияния, возникающие под влиянием лечения кортикостероидами, встречаются часто на коже и характеризуются обширными пурпурическими очагами типа сенильной пурпуры, а в редких случаях картина напоминает пурпуру Шенлейна. Хотя и редко, но все же наблюдаются кровоизлияния и в слизистую оболочку. Кортикостероиды замедляют излечение ран. Они могут усиливать потовыделение (70, 71). Описывают также нарушение спермогенеза под влиянием кортизона (38).

Цитогенетические исследования и кортикостероиды. Под влиянием лечения кортикостероидами отмечается уменьшение числа содержащих хроматин ядер, что не зависит от вида гормона (преднизон, дексаметазон, триамцинолон), а обусловлено размерами курсовых доз. В культурах лейкоцитов, взятых от больных в процессе лечения высокими дозами кортикостероидных препаратов, после 72-часового выращивания они уже почти утрачивают митотическую активность. Митотическая активность in vitro понижается в культурах лейкоцитов, к которым добавлен преднизон.

В кариотипе больных вульгарной пузырчаткой и красной волчанкой может произойти изменение нормального числа хромосом (уменьшение до 45 и увеличение до 47).

Патоморфологические изменения болезненного процесса под влиянием кортикостероидов. Под влиянием общего и местного лечения кортикостероидами эндогенная экзема может превратиться в себорейную (156), вульгарный пемфигус — в себорейный пемфигус (251) (собственные наблюдения) или в листовой или вегетирующий пемфигус (собственные наблюдения), болезнь Дюринга — в пемфигоид, и симптом Никольского может стать положительным. Полиморфизм при болезни Дюринга уменьшается и доходит до пемфигоидной мономорфии. Под влиянием кортикостероидов псориаз артропатический превращается в пустулезный псориаз.

ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ КОМБИНИРОВАННЫХ, СИНТЕТИЧЕСКИХ ОРАЛЬНЫХ ЭСТРОГЕНО-ГЕСТАГЕННЫХ ПРОТИВОЗАЧАТОЧНЫХ СРЕДСТВ

До сих пор установлено 302 симптома, которые считаются побочными явлениями, наблюдаемыми при применении *пероральных противозачаточных средств.* Несмотря на многие сообщения установлены побочные явления, частота которых сильно варьирует в зависимости от состояния пациенток, особенностей применяемого препарата и методики изучения их.

Вообще, число и тяжесть побочных явлений, вызываемых применением пероральных противозачаточных средств, уменьшаются по мере продолжительности их приема. Составные части препаратов свободны от токсического действия, но ввиду физиологической и фармакологической высокой активности они оказывают сильный функциональный и морфологический эффект на большое число органов и систем организма. Побочные явления в самых общих линиях можно разделить на: общее воз-

действие на организм, побочные явления дерматологического характера и побочные явления генитальной природы.

Побочные явления на коже и слизистых при применении противозачаточных пероральных средств. Ввиду того, что эти средства вызывают в организме женщин перемены, подобные изменениям при нормальной беременности, то совершенно ясно, что и часть изменений со стороны кожи и слизистых, учитываемые как побочные явления, повторяют кожные изменения и изменения на слизистых оболочках, характерные для беременности.

1. Мелазма. Наиболее частым побочным явлением со стороны кожи при приеме пероральных противозачаточных средств бывает характерная пигментация лица, называемая некоторыми авторами хлоазмой, а другими (что более правильно) мелазмой. Частота появления мелазмы варьирует от 0% до 43%. Некоторые авторы Южной Америки и Австралии обнаруживают их примерно в 30%, тогда как другие, в основном европейские авторы, встречают этот побочный эффект лишь в одиночных случаях (от 1 до 2%). Наиболее частыми, влияющими на возникновение мелазмы под влиянием пероральных противозачаточных средств факторами являются: облучение солнечными лучами, количество эстрогенов и гестагенов в препарате, раса, режим питания, срок приема препаратов и др. Данные в анамнезе, указывающие на отсутствие гиперпигментаций при предшествующих беременностях, значения не имеют.

Мелазма при приеме пероральных противозачаточных средств обычно располагается симметрично. Она состоит из неправильной формы коричневатых пятен на коже лица, особенно в височных областях, на верхней губе и нижней челюсти. Обычно поражения имеют резкие контуры и размеры их варьируют от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров в диаметре. Развиваются они медленно и чаще всего после более длительного приема препарата (после 8—10 и более циклов). Механизм возникновения не вполне выяснен, но известно, что появление их может провоцироваться как эстрогенами, так и гестагенами. Считают, что эстрогены стимулируют функцию меланоцитов, а гестогены способствуют распространению уже появившихся гиперпигментаций. Роль меланостимулирующего гормона гипофиза возможна, но не доказана полностью.

Вообще, после прекращения приема пероральных противозачаточных средств мелазмы подвергаются обратному развитию. Возникновение мелазмы как побочного эффекта ставит врача-дерматолога перед большой дилемой, так как он должен выбирать между прекращением лечения или продолжением его, с риском увеличения гиперпигментации. В таких случаях необходимо заменить принимаемый препарат другим противозачаточным средством, содержащим меньшее количество эстрогенов. Рекомендуется также принимать таблетки поздно вечером, с тем чтобы в часы наиболее интенсивного облучения солнечными лучами достичь самого низкого уровня эстрогенов в организме. Значение имеет также и употребление светозащитных кремов и депигментирующих средств, как ахромин и др. (Спиров Г.).

2. Аллергические явления со стороны кожи и слизистых. Появление аллергических реакций при приеме пероральных противозачаточных средств зависит прежде всего от индивидуальной реактивности и в меньшей степени от дозы и вида включенных

в эти средства эстрогенов и гестагенов. Установлено, что число описанных обострившихся или появившихся аллергодерматозов очень невелико по сравнению с числом лиц, принимающих такие препараты. Описываются ухудшения аллергических состояний, появление экземы, крапивницы, отека Квинке, зуда, узловатой эритемы, многоформной экссудативной эритемы и пурпуры во время приема препаратов. При исследовании некоторых из указанных состояний при помощи лимфоцитстрансформационного теста доказано, что имеет место аллергическая реакция к эстрогенам замедленного типа.

3. Вагинальный кандидиаз. Пероральные противозачаточные средства благоприятствуют возникновению вагинального кандидиаза. Среди 246 дерматологически больных, леченных овосистоном в течение 2087 циклов, Спиров и соавт. наблюдали при исследовании нативных препаратов и посевов вагинальный монилиаз у 9,2%. У $^2/_3$ этих больных не было обнаружено никакого клинического проявления заболевания, а лишь была положительной находка при исследовании на белую кандиду. Ил. Петков и Г. Спиров наблюдали также и висцеральные кандидиазы у женщин, принимающих пероральные противозачаточные средства. Обычно грибковая инфекция развивается в интервале между 8- и 10-ым циклом приема препаратов. Считают, что эти препараты повышают уровень молочной кислоты и содержание гликогена во влагалище, чем благоприятствуют развитию кандидиаза. Учитывается, что нарушенный гликогенный толеранс во влагалище встречается только у женщин, принимающих препараты с высоким содержанием эстрогенов, тогда как у принимающих препараты с небольшим содержанием их такого явления не наблюдают. Отмечено, что пациентки, принимающие антибиотики широкого спектра действия и пероральные противозачаточные средства, чаще болеют кандидиазом моче-половых органов. Нистатин эффективен для большинства женщин и не требует прекращения лечения.

4. Фотодерматозы. Эритематозная волчанка, поздняя порфирия кожи и полиморфная световая сыпь — это заболевания, являющиеся противопоказанием к назначению противозачаточных пероральных средств, так как они могут вызвать или ухудшить эти заболевания. Роль пероральных противозачаточных средств в этом отношении еще мало изучена, но, вероятно, описанные фотодерматозы связаны с эстрогенным компонентом этих препаратов, так как эстрогены входят в списки фотоаллергенов.

5. Дефлувий и гнездная алопеция. В литературе приводятся отдельные сообщения о возникновении дефлувия и гнездной алопеции при гормональном лечении пероральными противозачаточными средствами или спустя несколько месяцев после его прекращения.

6. Акнеиформные сыпи. Несмотря на то, что одним из основных дерматологических показаний для лечения пероральными противозачаточными средствами является обыкновенное акне, отмечают отдельные случаи появления акнеиформных элементов в процессе их приема — по данным Кирхофа в 0,55%.

7. Преходящие отеки и крампы нижних конечностей. Противозачаточные пероральные средства приводят к понижению тонуса венозной системы нижних конечностей, появлению обратного тока, увеличению калибра вен и отсюда к отекам и крампам

мышц нижних конечностей. Такие явления бывают очень редкими, обычно проходят спонтанно и обусловливаются, как и во время беременности, гестагенами.

8. Провоцирование или обострение других кожных болезней. В литературе приводятся сообщения о появлении гестационного герпеса у женщин, начавших принимать пероральные противозачаточные средства, у которых это заболевание было и при предшествующих беременностях. Оно протекает очень тяжело и является абсолютным противопоказанием к приему таких препаратов.

Наблюдались отдельные случаи появления телеангиэктазий и ангиоматозных невусов. Приводятся сообщения об отдельных случаях ухудшения болезни Дюринга, Реклинггаузена и синдрома Рейно после приема пероральных противозачаточных средств.

Иммуносупрессивная терапия и побочные явления при ней

Антиметаболиты (метотрексат, пуринетол, имурел) и *алкиланты* (эндоксан, лейкеран) понижают устойчивость к инфекции и могут вызвать тератогенные нарушения. Кандидазные инфекции представляют собой одни из самых опасных осложнений иммуносуппрессивной терапии. Экспериментально установлено, что они могут спровоцировать развитие злокачественных новообразований у животных, раздражение лимфо-ретикулярной системы и, в отдельных случаях, карциномы (F. Schreiffarth). У 14 пациентов, которых по поводу трансплантации почки лечили преднизоном и ацетиоприном, при наблюдении, длящемся в течение 6 лет, обнаружили рак кожи, главным образом в местах облучения. Кожный рак был чаще всего множественным — спиналиомы, базалиомы и кератоакантомы. Интересно, что кератоакантомы рецидивировали даже после несколькократных иссечений.

Побочные явления при лечении метотрексатом — стоматит, генерализованная эритема, экзантемы, почесуха, крапивница, алопеция, фурункулез, экхимоз. При таких побочных явлениях антидотом является лейковарин-кальций (цитроворум фактор).

Кандидамикозы, вызванные применением лекарственных средств

Длительное применение антибиотиков, кортикостероидов (кортизон, АКТГ) и цитостатиков может привести к развитию кандидамикозов и обострению других дерматомикозов (руброфитии с онихомикозом) с появлением микидов, возникновением висцерального кандидоза, иногда со смертельным исходом; может наблюдаться поражение миокарда, эндокарда, легких, почек, дыхательных органов, пищеварительных и моче-половых органов.

Поиски *механизма* возникновения кандидамикоза после применения лекарственных средств проводятся в разных направлениях: непосредственное стимулирование белой кандиды; угнетение общей иммунологической защиты, угнетение нормальной кишечной флоры, продуцирующей витамины, угнетение фагоцитоза, непосредственное поражение тканей;螺параллергическая сенсибилизация к микотическим антигенам, ввиду сходства антигенной структуры некоторых дерматофитов с некоторыми антибиотиками.

Антибиотики приводят к развитию вторичного кандидамикоза путем угнетения нормальной микробной флоры полости рта, на коже и в половых органах, в результате чего прекращается ее ингибирующее воздействие на развитие белой кандиды, т. е. путем вызванного антибиотиками дисбактериоза. Кандидная инфекция может вызвать поражение кожи, слизистых оболочек и внутренних органов. Преобладающая локализация поражений — складки и межпальцевые пространства. На покрасневшей коже появляются пустулы и трещины, нередко расположенные серпигинозно. Наблюдаются и атипичные формы — язвенные поражения, покрытые пленками, узелки, покрытые корками, хронические абсцессы, диссеминированные гуммозно-язвенные изменения, эритемо-сквамозные, везикулезные, пустулезные изменения, с поражением ногтей; изменения на волосистой части головы, напоминающие себорейную экзему и декальвирующий фолликулит, стойкая рубцовая алопеция. Наблюдаются также изолированные или рассеянные на голове, шее и груди папулы или узелки красного цвета, причем некоторые из них изъязвлены и покрыты корками; общее состояние тяжелое, развивается гепатоспленомегалия, лейкопения и наступает смертельный исход (9).

Дифференциальный диагноз кандидамикоза следует проводить с сифилидоидным папулезным импетиго, интертриго, эритродермией Лейнера, дерматитом Р. ван Риттерсгейма, эпидермофитией, себорейным дерматитом, розовым лишаем (розовым лишаем Жибера), заедой, вульвитом, баланитом. Особенно трудно отдифференцировать от энтеропатического акродерматита Данбольта, так как часто на почве его развивается кандидамикоз.

Лечение кандидамикоза. Немедленное прекращение применения антибиотиков или других лекарств, считаемых причиной возникновения этого заболевания. Смазывать места поражения 10% смесью буры с глицерином и 1% водным раствором генцианвиолета. При распространении заболевания и в более тяжелой форме необходимо применять микостатические антибиотики — нистатин, микостатин, при хронических формах — йод, витамины для лечения вторично развившегося гиповитаминоза.

Из 246, больных страдавших кожными болезнями, принимавших оральные противозачаточные эстрогено-прогестероновые препараты с лечебной целью в течение 2087 циклов (Спиров, Г., Н. Берова, Д. Василев), мелазма наблюдалась у 2,4% и вагинальный кандидамикоз — у 9,2%. У $^{2}/_{3}$ больных с установленным при микроскопическом исследовании вагинальным кандидамикозом не было никаких клинических проявлений.

БОЛЕЗНЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОЖИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ КОСМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

После лекарственных дерматитов следующее место по частоте занимают дерматиты, вызванные применением косметических средств (краски для волос, бриллянтин, шампуни, губная помада, лак для ногтей, пудра, кремы, духи, карандаши для бровей и туш для ресниц, средства для массажей, ванн, завивок, смягчения и высушивания кожи, средства против пота и уничтожения его запаха, поддержания гигиены полости рта, кожи, половых органов и др.).

В действительности, если иметь в виду массовое применение подобных средств в настоящее время, то, вероятно, абсолютное число поражений кожи этого присхождения будет больше, чем в связи с медикаментозным лечением (122).

Относительно частоты поражений, обусловленных видом косметических средств, Reiss установил, что 36,6% из всех 14 897 поражений вызваны лаком для ногтей, 25,2% — растворами для холодной перманентной завивки, 14,4% — губной помадой и 23,8% — красками для волос. При проведении тестов с различными косметическими средствами Hjortz установил 550 положительных проб, из них: 157 — от кремов, 67 — от губной помады, 57 — от пудры, 13 — от лака для ногтей, 19 — от краски для волос, 6 — от шампуня и около 1% — от духов. Появление таких побочных явлений, несомненно, зависит от предварительного состояния кожи (рН, содержание воды, жиров, пигмента, предрасположение, внутренние заболевания, как, например, поражения печени, гормональное состояние, состояние нервной системы). Аллергические реакции зависят от оксидационной, редукционной и гидролизующей способности кожи, от аффинитета к белкам и проникающей способности лекарства или косметического средства, что в свою очередь зависит от структуры этого средства.

При применении косметических средств также можно наблюдать появление как аллергических, так и неаллергических дерматитов, причем, вообще, преобладают аллергические реакции. Неаллергическими являются, например, дерматиты и поражения волос при холодной завивке, а среди аллергических дерматитов этой группы наиболее часты урсоловые дерматиты, при которых сенсибилизацию отдают за счет парагруппы в бензольном кольце урсола.

Во многих косметических средствах содержатся азовещества, химически принадлежащие к парааминоарил-соединениям (136). При варке в металлических сосудах цветные вещества вследствие изменения рН превращаются в анилин и парафенилендиамин, принадлежащие к наиболее часто сенсибилизирующим веществам, в состав молекулы которых входит пара-группа. К этой группе относятся также сульфаниламиды, новокаин, проявители в фотографии.

Сенсибилизаторами аллергических реакций или повреждающими кожу путем других механизмов могут быть не только активные компоненты данного косметического препарата, но и основные вещества, в которые включены эти компоненты. Иногда одно лишь изменение технологии получения какого-нибудь косметического препарата может стать причиной создания сверхчувствительности к нему, тогда как предварительное применение другого аналогического препарата показало его безвредность. В возникновении поражений кожи под влиянием косметических средств очень часто могут играть роль и предрасполагающие факторы (ненормально сухая или жирная кожа, частое использование мыла или других средств для мытья, обладающих раздражающими свойствами, ацетона для снятия лака с ногтей и пр.).

Поражения кожи, вызванные косметическими средствами, могут иметь совершенно различный вид в зависимости от предварительного состояния кожи, места поражения, вида и длительности действия косметического средства. Они могут быть выражены или как обыкновенная поверхностная экзантема (эритема), или как контактный дерматит и экзема.

В последнем случае, особенно когда в косметическом средстве содержится ртуть и урсол, могут наблюдаться как значительный отек, так и мокнутие кожи. Изменения локализуются прежде всего в участках кожи, подверженных непосредственному контакту с вредным веществом, но их можно наблюдать и на известном расстоянии от этих мест, например, покраснение и припухание век и кожи лица вследствие контакта с лаком для ногтей. Диагноз в подобных случаях может вызвать значительные затруднения и требует особой сообразительности врача.

Препараты, применяемые при завивке волос, могут вызвать токсические (ортсергические) и аллергические поражения волос и кожи головы, лица, шеи. Изменения на коже имеют вид ортсергического обыкновенного дерматита, а волосы претерпевают дегенеративные изменения (набухание, расщепление, ломка, искривление). Ногти людей, выполняющие косметические процедуры, также поражаются. Они деформируются, цвет их изменяется.

Для профилактики подобных поражений используют жирные защитные кремы. В подобных условиях также следует для профилактики избегать применения различных желеобразных и масляно-водных эмульсий и кремов, содержащих экстракты плаценты (52).

Губная помада может вызвать образование хейлитов, которые развиваются или непосредственно после ее применения, или спустя известное время после использования этой помады. В последнем случае (при применении одной и той же губной помады) нередко имеет место использование экземпляра новой партии, приготовленной из тех же компонентов, но по измененной технологии.

В некоторых случаях, наряду с хейлитом и дерматитом в области расположенной по соседству кожи, наблюдаются и другие явления (насморк, фарингит, глоссит, синусит). Наиболее частым раздражителем в губной помаде являются азокрасители. Эозин — наиболее часто использованный краситель для губной помады, но он является наиболее редко сенсибилизирующим веществом (у него слабо выражены фототоксические и фотодинамические свойства). Поэтому при поражениях косметическими средствами (губные помады, пудры), содержащими эозин, очень часто поражающими средствами и причинами могут быть, о чем нельзя забывать, дополнительные примеси, основы, прогорклые масла (59).

Наиболее часто встречающийся хейлит, обусловленный применением губной помады, выражается в покраснении и слущивании губ, реже — в острой экземной реакции губ с мокнутием.

Румяна могут вызвать, помимо дерматитно-экземной реакции, также и гиперхромию кожи, потому что в них содержатся духи (бергамотовое масло и др.).

Лаки для ногтей являются одними из наиболее часто поражающих кожу косметических препаратов. Процент этого вида поражений варьирует между 17 и 36% всех случаев поражений косметическими средствами.

Поражения редко локализуются на коже рук. Гораздо чаще они появляются на лице (около глазниц, рта, на коже щек, в уголках век, носогубных складках, перед ушными раковинами — когда спят, подложив руку под голову) или на коже шеи и затылка (когда этих мест касаются руками с лакированными ногтями, при разговоре по телефону и других обстоятельствах). Изменения имеют характер так наз. сухой экземы (эк-

зематиды с блестящим покраснением кожи и отеком, без мокнутия). Иногда наблюдаются и дистрофические изменения ногтей и онихолиз. Эти изменения вызываются чаще механически при снятии лака с ногтей и при маникюре и педикюре.

Раздражителями, вызывающими повреждения кожи лаком для ногтей, считают содержащиеся в нем искусственные смолы.

Косметические пудры редко вызывают поражения кожи. Но поскольку такие поражения наблюдаются, они обусловливаются прибавленными к пудрам азокрасителями и духами. Помимо дерматитных явлений, чаще развиваются меланодерматические изменения типа меланоза Риеля. Раздражающим компонентом пудр следует считать и имеющуюся иногда в них примесь серы.

Косметические кремы, особенно содержащие активные вещества, имеющие целью вызвать депигментирующий эффект, слущивание, очистку кожи, являются частым источником развития дерматитов на коже лица и по соседству.

Включение в состав косметических препаратов активных веществ, имеющих свойства лечебных средств, таких, как: сульфаниламиды, антигистамины, антибиотики, гормоны, витамины, антисептики, анестезирующие средства и др., во много раз увеличивают вероятность поражения кожи, по той простой причине, что подобные средства становятся лечебными препаратами с той разницей, что их используют не временно, а постоянно. Поэтому такие косметические препараты не следует применять или же их нужно назвать не косметическими средствами, а лекарствами (136).

Продолжительное нанесение на кожу лекарственных смесей или косметических кремов, изготовленных на вазелине или других плотных жирных основах, может привести к гиперхромии (токсический меланодерматит), фотодинамическим и фототоксическим дерматитам и загрубению кожи (vaselinoderma, photodermatitis vaselinogenica).

Духи составлены из чистых форм или чаще бывают смесью растительных эфирных масел, животных ароматических веществ и синтетических духов. Они часто вызывают дерматиты и гиперхромии кожи. Содержащие растительные эфирные масла (бергамотовое масло и др.) духи обусловливают фототоксические и фотодинамические эффекты, наиболее ярким представителем которых является так наз. Berlock-дерматит. Он выражен появлением полосчатых и пятнистых эритем, покрытых пузырьками или без них, которые быстро и надолго вызывают гиперхромии. В классических случаях этот дерматит наблюдается на коже задней поверхности шеи, спины, лба в виде следа стекающей капли при обильном смачивании одеколоном.

Туш для глаз и карандаши для век и бровей, ввиду содержащихся в них красителей, могут вызвать явления дерматита и экземы в области век и бровей, сопровождающиеся стойким конъюнктивитом.

Мыла и шампуни могут вызвать поражения кожи, изменяя почти вплоть до уничтожения водно-липидную и кислотную мантию кожи и изменяя pH ее поверхности. Частое мытье кожи мылом, особенно при использовании щетки, поражая эпидермис и разрушая комплексную антибактериальную защиту кожи, открывает путь и для внедрения инфекции кожи. Кроме того наблюдается сенсибилизация и к самому моющему

средству и входящим в его состав красителям и ароматизирующим веществам.

Мыло и кремы для бритья также могут быть вредными для кожи и приводить к дерматитам, которые начинаются сильным зудом, вплоть до экзематизации.

Особо рассматриваются поражения, которые могут возникнуть при применении зубных паст, воды для полоскания рта, средств зубоврачебной и зубопротезной техники. Наиболее частыми раздражителями, содержащимися в этих средствах, которые могут обусловить возникновение стоматитов, хейлитов, экземных реакций в ротовой полости, являются салол, формалин, карболка (153), сульфаниламиды, пенициллин и другие антибиотики, эвкалиптол, анисовое масло.

ДИАГНОСТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ЭКЗАНТЕМ

Диагноз лекарственных экзантем основывается прежде всего на клинико-анамнестических данных, так как объективные методы исследования в таких случаях нередко ненадежны. По мнению большинства авторов, анамнез при лекарственных экзантемах играет особенно важную роль в постановке диагноза. Нередко больные забывают сказать врачу о применении медикаментов (снотворных, слабительных, против головной боли), или же не могут точно сказать, какие лекарства они принимали. Анамнез должен охватить длительный период времени, начинающийся задолго до появления высыпания. Не следует забывать и о том, что медикаменты в организм попадают и при потреблении в пищу молока животных, леченных пенициллином, мяса животных, которых кормили содержащими пенициллин кормовыми смесями, различных видов сыров (рокфорд и др.), содержащих подобные пенициллину грибки. У больного следует узнать о перенесенных или наличных грибковых процессах.

Методы исследования

Экспозиционная проба. Это наиболее надежный метод исследования, бывший еще недавно единственным. Однако и в нем кроется ряд опасных моментов, так как он может привести к бурному обострению кожного процесса — эритродермии или анафилактическому шоку (128, 129, 204).

Кожные пробы. Эпикутанная проба («Patchtest»). При положительной пробе в месте исследования чаще всего появляются экзематоидные и реже уртикариальные реакции. Локальное применение ртути, пенициллина, хинина или хлоралгидрата часто сенсибилизирует кожу и позднее могут наступить дерматиты. В некоторых случаях эпикутанная проба может быть положительной, а внутрикожные пробы — отрицательными.

Скарификационная проба. При проведении скарификационной пробы пенициллином (10 000 ЕД/мл — 0,1 мл) может наступить быстрая уртикариальная реакция, указывающая на наличие опасности развития аллергического шока. Нельзя исключить опасность и поздней медикаментозной реакции типа сывороточной болезни. Отрицательная кожная проба (эпикутанная или скарификационная) не исклю-

чает возможности возникновения аллергического шока. При фиксированных экзантемах кожные пробы, проведенные в месте излеченных изменений, часто бывают положительными, а в отдаленных от них участках — они отрицательны.

Реакция Праусница — Кюстнера применяется в самых разнообразных вариантах для выявления чувствительности к медикаментам.

Тромбоцитопенический индекс впервые был введен в 1953 г. Hoigné и Storck; в Болгарии его начали применять Стоянов и сотр. Медикаментозный аллерген применяют перорально или внутрикожно, проводя через 30, 60 и 90 минут подсчет тромбоцитов по методу Тонио при окрашивании по Мей—Грюнвальду—Гимзе. В 90% случаев данные тромбоцитопенического индекса совпадают с результатами экспозиционной пробы.

Эозинофилия в периферической крови имеет значение для диагноза медикаментозной аллергии (Grinshpun; Златков). Очень часто эозинофилия оказывается единственным предвестником лекарственной болезни. Внутрикожный тест пенициллином как метод исследования не рекомендуется, ввиду того, что он может привести к тяжелому аллергическому шоку. Следует вообще запретить применение этого теста в медицинской практике.

Проведение теста у людей Penicilloyl-Pollylisin, подозрительных на чувствительность к пенициллину, гораздо менее опасно, чем тесты с пенициллином. Этот тест имеет и то преимущество, что он гораздо чаще дает положительные результаты.

Серологические тесты. Пассивная гемагглютинация (163). К сожалению, иногда этот тест оказывается положительным у пациентов, никогда не лечившихся пенициллином (99).

Иммунодиффузия в геле по Ухтерлони. Эту, с технической точки зрения, простую пробу можно повторять многократно, не нанося вреда пациентам (53). В последнее время большинство авторов все больше убеждаются в ее неспецифичности (20, 223).

Тест Шелли и Юлина. В 1962 г. Шелли и Юлин вводят новый тест дегрануляции базофильных клеток человека и животного под влиянием содержащей пенициллиновые антитела сыворотки (рис. 17). Эта реакция бывает прямой и непрямой в зависимости от того, используются ли при этом базофильные клетки кролика или человека. Реакция проводится in vitro и по механизму своего развития соответствует аллергическому шоку, наблюдаемому клинически. На практике чаще проводят непрямой тест (с кроличьими базофильными клетками). Bowszyc и Bowszyc в группе из 82 лиц, сенсибилизированных к пенициллину, обнаружили положительную пробу в 37%, и то в основном у людей, которые перед этим имели симптомы пенициллиновой сенсибилизации. Дегрануляция базофильных клеток выражается отеком и вакуолизацией клетки, дегрануляцией и изменением окраски. Тест Шелли и Юлина используют и при исследовании чувствительности к другим медикаментам — аспирину, стрептомицину, хлорамфениколу, инсулину, гидантоину, сывороткам и пр. Процент положительной реакции при исследовании этих медикаментов варьирует между 55 и 80%. Другие авторы приводят гораздо меньший процент (7%) положительных реакций. Это свидетельствует о том, что тест отнюдь не может быть специфическим.

Сравнительные исследования (Bowszyc и Bowszyc и Михайлова и Беровой) относительно диагностического значения различных серологических тестов, применяемых в диагностике медикаментозной аллергии, показывают, что в настоящее время тест преципитации по технике Ух-

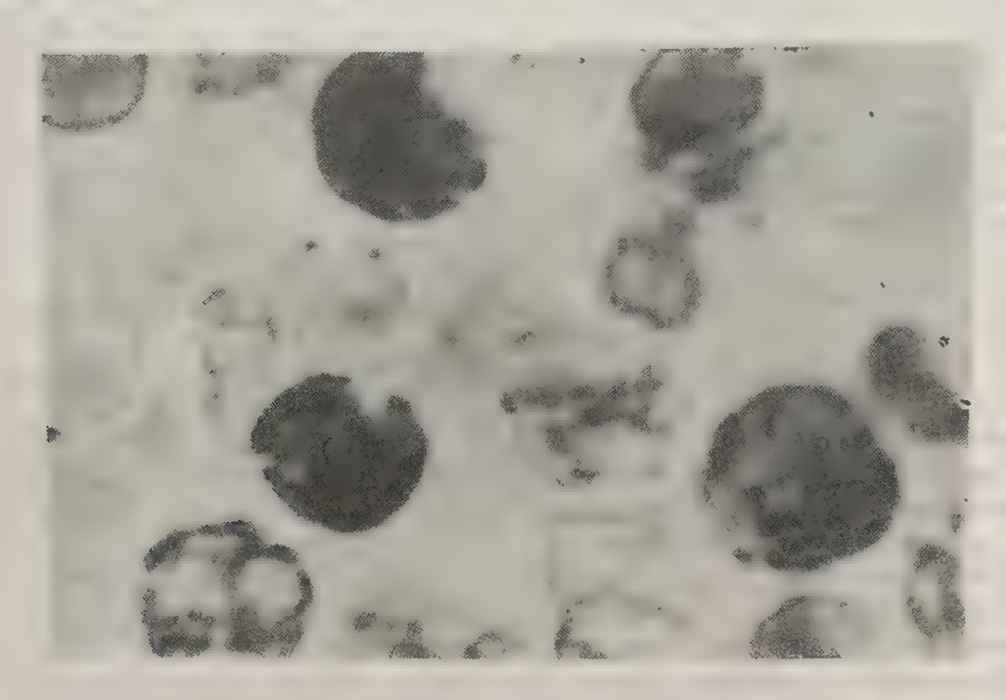


Рис. 17. Тест Schelly и Juhlin.
Нормальные и пораженные базофилы. Измененные базофилы в различной стадии дегрануляции (по Bowszyc и Bowszyc).

терлони и Мюлинга почти не имеет практического значения. Так Bowszyc и Bowszyc в случаях аллергического шока и крапивницы, вызванной пенициллином, ни разу не наблюдали положительного преципитационного теста. Другие два теста — пассивная гемагглютинация и базофильный дегранулирующий тест — можно широко применять для диагностики лекарственных экзантем. По мнению большинства авторов, тест Шелли и Юлина превосходит два других теста по своей чувствительности и специфичности. Muleville и сотр. обследовали 450 больных с анафилаксией (шок и крапивница), эритемой (эксфолиативный дерматит, различные эритемные высыпания, фиксированная эритема, буллезные дерматозы, многоформная экссудативная эритема), явлениями со стороны сосудов (пурпура, некротическая пурпура конечностей, аллергический васкулит) при помощи дегранулирующего базофильного теста Шелли и Юлина. Они установили, что у большинства из этих больных тест положителен, т. е он доказывает наличие циркулирующих антител.

Элементы медикаментозной аллергической реакции — антиген, антитело и комплемент, в последнее время доказываются химическими тестами, иммунофлюоресценцией, электронномикроскопическими исследованиями или применением меченных ферритином антител (152).

Лимфоцитотрансформационный тест. Влияние фитогемагглютинина (ФГА), выделенного из растения Phaseolus vulgaris, и его антигенная и митогенная активность на культуру лимфоцитов пе-

риферической крови были доказаны исследованиями Dujarrie de la Rivier (1). В сущности, морфологические изменения лимфоцитов в направлении пролиферации (митозы) и дедифференциации (бластная трансформация) являются выражением неспецифического иммунного ответа (Pearmain и сотр., 2).

Многочисленные исследования дали основание предполагать, что in vitro лимфоциты сенсибилизированных индивидов под влиянием соответствующего антигена реагируют митозами и бластной трансформацией, являющимися выражением вторичного, специфического иммунного ответа (3, 4, 5, 6, 7, 8).

Установлен параллелизм между имеющейся сенсибилизацией и бластной трансформацией лимфоцитов периферической крови у лиц с ранним и поздним типом сверхчувствительности под влиянием соответствующих бактериальных, вирусных, ауто- и гетероантигенов, а также под влиянием неполных антигенов (гаптенов) — химических и лекарственных веществ. В литературе имеются сообщения о бластной трансформации лимфоцитов периферической крови у людей с различными аллергическими проявлениями сверхчувствительности к пенициллину (9, 10, 11, 12).

Указывают, что ряд факторов может стать причиной ошибочного толкования теста, такие, как: pH медикамента, pH среды, фебрильность, системные заболевания, проводимое лечение кортикостероидами, физиологическое состояние организма во время взятия крови.

Следует отметить, что и этот, самый новый и современный тест выявления лекарственной сверхчувствительности «in vitro» не является абсолютно надежным при толковании результатов, так как лица с положительными реакциями могут оказаться неаллергизированными к соответствующему медикаменту, и, наоборот, у аллергизированных к какому-то медикаменту лиц могут быть получены отрицательные величины лимфоцитотрансформационного теста.

PPL тест. При деградации пенициллиновой молекулы происходит образование различных антигенных детерминантов. Бензил-пенициллоиловая гаптеновая группа, связанная с лизиновым остатком протеинов, называется «большим детерминантом», в отличие от остальных «малых» антигенных детерминантов. Циркулирующие антитела, выделенные у больных с аллергией к пенициллину, гораздо чаще направлены против пенициллоиловой детерминантной группы (большого детерминанта), чем против остальных детерминантов (1, 2, 3, 4, 5, 6).

Практическое применение эти исследования получили в 1962 г. после введения нового диагностического теста при кожных пробах для выявления ранней сверхчувствительности к пенициллину, получившего название пенициллоил-полилизин (PPL) теста.

Пенициллоил-полилизин представляет собой соединение пенициллоиловой гаптенной группы (12—15 молекул) с полимером лизина (20 молекул), связанных таким образом, что пенициллоиловая группа сочетается с лизиновой аминогруппой тканевых протеинов in vivo.

Частота аллергических реакций при лечении пенициллином сводится к минимуму, если проведен тест PPL, и лиц с положительной кожной реакцией вообще не подвергают лечению пенициллином (7).

С другой стороны, у пациентов, в анамнезе которых указывается на аллергию к пенициллину, отрицательные данные теста показывают, что

риск аллергических осложнений при лечении пенициллином минимален. Так, например, у 60 таких пациентов проводилось лечение пенициллином по строгим медицинским показаниям. Только у трех из них появились аллергические симптомы, а у двух — субъективные жалобы без соответствующего покрытия (8).

Перечисленные выше методы исследования — прямые и имеют тот недостаток, что при их проведении возобновляется действие медикамента со всеми вытекающими из этого рисками. Поэтому в настоящее время при диагностике экзантем предпочитают так называемые косвенные реакции.

ЛЕЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ЭКЗАНТЕМ

Решающим моментом при лечении лекарственных экзантем является выявление вредно действующего агента и исключение его из дальнейшего применения. На практике осуществить это очень трудно, нередко даже невозможно.

В качестве лечебных средств и методов при наступивших уже лекарственных поражениях применяют:

Препараты кальция, которые, по мнению многих авторов (собственные наблюдения, Bayer, Witten и др.), не имеют особого значения.

Препараты антигистамина оказывают умеренное воздействие. Они лучше всего воздействуют на болезненные изменения, картина которых сходна с острой крапивницей и отеком Квинке. При болезненных изменениях типа сывороточной болезни, вызванных медикаментами, антигистаминовые препараты влияют только на изменения кожи и слизистой и не оказывают влияния на симптомы остальных синдромов (боли в суставах, почечный синдром, температурная реакция и др.).

На остальные лекарственные экзантемы — скарлатиноформные, морбилиформные, эритемо-пятнистые, узелковые, лихеноидные, пузырчато-буллезные высыпания, эксфолиативный дерматит — лечение антигистаминовыми препаратами оказывает слабый эффект.

Комбинация антигистаминовых препаратов с кальцием усиливает их эффект. Мы успешно применяли перорально или внутривенно препарат сандостен-кальций.

Кортикостероиды применяют при тяжелых буллезных экзантемах, развивающихся подобно сверхострым лекарственным синдромам — синдрому Стивенса—Джонсона и токсическому некроэпидермолизу. Глюкокортикоиды оказывают противовоспалительное и понижающее проницаемость сосудистой стенки действие, регулируя равновесие электролитов, как при ожоге. В таких случаях применяют высокие дозы кортикостероидов, а при аллергическом шоке с отеком гортани вводят внутривенно гидрокортизон. Некоторые авторы (Steigleder) при пенициллиновой крапивнице рекомендуют однократное введение пенициллиназы. Все же следует учитывать, что этот препарат может быть опасным сенсибилизатором и нередко вызывает аллергический шок. Энзимные препараты содержат белки животного происхождения. Испытывают осторожно малые дозы для десенсибилизации или гипосенсибилизации, но это иногда кроет в себе известные опасности.

При аллергическом шоке в качестве особенно важного терапевтического мероприятия применяют адреналин и сосудистые периферические средства.

Местное лечение поражений, вызванных лекарствами, симптоматическое, прежде всего противовоспалительное; в случае надобности его сочетают с антибактериальными и антимикотическими средствами. Применяют для локальной терапии глюкокортикоиды, как, например: Fluocinolon acetonid (Synalar), Flumethason privalat (Locacorten) и др. в аэрозольной форме, в виде крема или мази, иногда в сочетании с антибактериальными и антимикотическими средствами (хлорамфеникол, гентамицин, неомицин, бацитрацин, виоформ, гексахлорант и др.). Можно использовать также компрессы, линименты, микстуры, эмульсии, охлаждающие кремы и др. Нельзя забывать о том, что при проведении местной терапии нужно следить, чтобы она сама не вызывала лекарственной болезни и была как можно более простой. Следует учитывать, что ни гда не все лекарственные средства, применяемые как наружные, кожа может переносить.

ПРОФИЛАКТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ЭКЗАНТЕМ

Необходимо избегать любой неосновательной полипрагмазии.

Критически относиться при выборе и способе применения данного лекарственного средства. При применении инъекций выбирать правильное место для введения лекарственного средства. Его следует выбирать как можно более дистально, чтобы в случае возникновения шока путем перевязки конечности задержать дальнейшую резорбцию антигена.

Перед каждой инъекцией лечебной сыворотки, пенициллина, АКТГ, витамина B_1, инсулина и других лекарственных антигенов необходимо собирать тщательный анамнез относительно переносимости и проводить тесты указанными выше методами. В подозрительных случаях применять в целях профилактики антигистаминовые препараты и кортикостероиды.

Избегать местного лечения лекарствами, которые известны как сенсибилизаторы (сульфаниламиды, анестезин, пенициллин и др.).

Систематически следить за картиной крови и периодически проверять функциональное состояние печени при применении таких лекарственных средств, как: сальварсан, пирамидон, тиреостатики, препараты золота, производные хинолина, некоторые антибиотики широкого спектра действия, сульфаниламиды и сульфоны, и, особенно, при применении цитостатических средств.

Использовать все современные методы исследования, применяемые при лекарственных экзантемах.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ариевич, М. и сътр. Вестн. дермат. и венер.*, 1963, 3, 3. — 2. *Атанасов, В. Дермат. и венер.*, 1963, 2, 76. — 3. *Баждеков, Б. и сътр. Медиц. архив*, IV, 1966. — 4. *Баждеков, Б. и сътр. Експеримнтална медицина*, VI, 1967, 2, 105. — 5. *Баждеков, Б. Съвр. мед.*, 1962, 11, 28. — 6. *Башева-Станева, Л.* Болест на Шьонлайн—Хенох. С., Мед. и физк., 1966. — 7. *Биелицки, Т., Л. Малина.* Нови проблеми в

дерматологията. С., Мед. и физк. 1967. — *В. Божков, Б. Дермат. и венер.*, 1968, 1, 17. — 9. *Бъчваров, Б., Щ. Ботев.* Трудове *на НИКВИ*, I, 1954, 77. — 10. *Георгиев, Г., В. Балабанов, Съвр. мед.*, X, 1959, 8, 84. — 11. *Гергиев, Г., В. Балабанов. Научни трудове на ВМИ — София*, VIII, 1961, 3, 193. — 12. *Георгиева, Сл. и сътр. Съвр. мед.*, 1962, 8, 121. — 13. *Гринщпун, Л. Д.* БМЭ, 5, 1964, 577. — 14. *Златков, Н. Дермат. и венер.*, 1967, 2, 117. — 15. *Йовев, С., Е. Обрешкова. Дермат. и венер.*, 1965, 4, 242. — 16. *Йовев, С., П. Пехливанов. Съвр. мед.*. XI, 1960, 1, 95—100. — 17. *Кардашенко, В.* В: Патогенез и терапия дерматозов М., Издание I-го Московского ордена Ленина Медицинского института имени И. М. Сеченова, 1961, 160—161. — 81. *Лебедева, Г. Вестн. дермат. и венер.*, 1960, 10, 40. — 19. *Маджаров, И., Н. Методиев. Дермат. и венер.*, 1964, 4, 236. — 20. *Михайлов, П., Н. Берова.* Доклад в Белград, 1967.

21. *Николаев, И. Съвр. мед., Дермат. и венер.*, 1963, 2, 80. — 22. *Овчаров, Р., Й. Димитрова. Дермат. и венер.*, 1963, 2, 94. — 23. *Попхристов, П. и сътр. Год. Соф. унив., Мед. фак.*, XXVIII, 1948/1949, 1949, 335—339. — 24. *Попхристов, П. и И. Калми. Здравен фронт*, 1956, 4, 15. — 25. *Попхристов, П.* Болести на лигавицата на устата. С., Мед. и физк., 1958, 390. — 26. *Попхристов, П., Ст. Капнилов. Съвр. мед.*, X, 1959, 11, 81—87. — 27. *Попхристов, П.*, Кожни болести в детската възраст. С., Мед. и физк., 1961. — 28. *Попхристов, П., Б. Ганчев,* Терапия на кожните болести. С., Мед. и физк., 1962. — 29. *Попхристов, П. и сътр.* Конгрес F. D. J. — Варна, 1968. — 30. *Разбойников, С., И. Стаменов, Съвр. мед.*, 1964, 9, 34. — 31. *Тонкин, Н. Дермат. и венер.*, 1963, 4, 199. — 32. *Тонкин, Н. Дермат. и венер.*, 1964, 2, 101. — 33. *Тонкин, Н.* Дисертация, 1965. — 34. *Тодоров, М. Съвр. мед.*, 1963, 5, 49. — 35. *Шамарин, П. И.* О побочных явлениях лекарственной терапии. М., Медицина, 1966. — 36. *Штейнлухт, Л. А. Т. Савельева. Вестн. дермат. и венер.* 1965-10, 39. — 37. *Тареев, Е. и Е. Северова. Сов. мед.*, 1967, 1, 10. — 38. *Adam, W.* Hormonopräparate u. s. w. Stuttgart, Georg Thieme, 1960, 782. — 39. *Ahuja, G., G. Schumacher, JAMA,* 1966, 198, 669—671. — 40. *Albahary, C.* Maladies médicamenteuses. Paris, Masson, 1953.

41. *Ashurst, P. Manchester. Arch. of Derm.*, 95, 1967, 1, 37—42. *Amann, W. Demr. Wschr.* 1964, 150, 647. — 43. *Aso, K. and al.* XIII International Congres of Dermatology (Munchen), 31, VII — 5, VIII, 1967, 20. — 44. *Alexander, H.* Reactions with Drugs Therapy. Philadelphia—London, W. B. Saunders company, 1955. — 45. *Baden, H. and L. Benar. Arch. of Derm.*, 96, 1967, 6, 689. — 46. *Baer, R. u. J. S. Ludwig. Ann. Allergy,* 1952, 10, 136. — 47. *Baer, R., H. Witten.* Year Book of Dermatology. Chicago, Year book medical publishers, 1961. — 48. *Bandmann, H. Derm. Wschr.,* 1967., 153, 1366. — 49. *Balabanov, V. A. and all. Derm. Wschr.*, 1968. — 50. *Basset, M. H. Bull. de Derm. syph.*, 174, 1967, 2, 166. — 51. *Bazex, A. et all. Bull. Soc. Derm. Syph.*, 38. 1966. — 52. *Beiersdorff, H. Hautarzt,* 1964, 15, 130. — 53. *Berova, N., D. Naumova. Hautart,* 1964, 15, 377. — 54. *Bernstein, C., S. D. Klotz, JAMA,* 1957, 163, 930.— 55. *Bertram et H. E. Never. Medizinische Welt.*, 1939, 13, 150. — 56. *Bertran, F. and all. Deut. med. Wschr.*, 1967, 126, 74—80. — 57. *Beurey, J. et all. Ann. D. S.*, 93, 1966, 1, 13—42. — 58. *Blum, G. u. A. Weck. Dermatologica,* 1966, 133, 461—474.— 59. *Boelcke, U. Aesthet. medizin,* 1964, 13, 287. — 60. *Boulet, P. et J. Mirouze. Diabète,* 1954, 6 195—198.

61. *Boulet, P. et coll. Presse médicale,* 1954, 35, 748. — 62. *Boulin, R. et coll. Presse médicale,* 1952, 60, 1024—1027. — 63. *Born, W. Z. Haut- u. Geschl. Kr.*, 1955, 18, 100.— 64. *Bowszyc, I. et J. Bowszyc. Ann. D. S.*, 1966, 93, 271—278. — 65. *Braun-Falco, O. und H. Geissler. Med. Welt,* 1962, 34, 1737.— 66. *Braun-Falco, O. Arch. klin. exp. Derm.*, 1961, 212, 194. — 67. *Brehm, G., G. W. Korting. Hautarzt,* 1966, 11, 497. — 68. *Brown, B. a. all. JAMA,* 1964, 180, 599. — 69. *Bruniet, D. et coll. Revue française d'allergie,* janv.—mars, 1967, 11. — 70. *Brunner, M. and all. J. Invest. Derm.*, 1951, 16, 205. — 71. *Brunner, M. Arch. Derm. Syph.*, 1951, 64, 98. — 72. *Burckhardt, W. Hautarzt,* 1959, 10, 42. — 73. *Burckhardt, W.* Handbuch der Haut und Geschl. Kr. Berlin, Springer, 1962. — 74. *Busfield, D. and all. Brit. J. Pharmac.*, 1964, 22, 137. — 75. *Butterwerth, T., I. E. German. Arch. Derm.*, 86, 1962, 685, 221. — 76. *Carmichael, E. A. et G. Graham. Lancet,* 1928, 1, 601. — 77. *Castello, M. u. De Feo Mrch. Derm.*, X, 1963, 88, 477. — 78. *Caldwell, I. and all. Brit. J. Derm.*, 79, 1967, 5, 287. — 79. *Clendenning, W., M. Cleveland. Arch. of derm.*, 1965, 91, 628. — 80. *Code, C. J. Physiol.*, 1937, 89, 257.

81. *Codemi, J. a. all. New. Engl. J. med.*, 276, 1967, 9, 486. — 82. *Cook, H. H. a. all.*
Amer. J. Obsted. Gynec., 1961, 82, 437 — 83. *Craps, L. Arch. klin. exp. Derm.*, 1964,
219, 324. — 84. *De Feo, Ch. a. all. Paranterah Methtrexate for intractable Psoriasis.* New
York. Lithorn, 1965. — 85. *Degos, R. et coll. Bull. soc. frç. derm. et syph.*, 1953, 60, 419. -
86. *Dandliker, W. u. mitt Immuno hemistry*, 1967, 4, 295. — 87. *Degos, R.* Dermato-
logie. Paris, Flamarion, 1955, 817. — 88. *De Graciansky, P. et Ch. Grupper. Bull. Soç*
fr. derm., 1956, 63, 411. — 89. *Demole, M. J. Diabete*, 1955, 3, 81 85. — 90. *De Weck,*
A. L. and. J. R. Frey. American Elsevier New York, 1966, 77. — 91. *Di Matei.* Лекция
София, април, 1968. — 92. *Dilorenzo, P A. Acta Derm. venerol.*, 1967, 47, 318 322.
93. *Doglotti, M. Dermatologica*, 1958, 136, 489—496 — 94. *Dohn, W. Hautarzt.*
1960, 1, 433. — 95. *Dohn, W. Hautarzt*, 9 5, 16 174. — 96. *Duperrat et Lamberton Bull*
Soç. fr. derm. et syph., 1960, 67, 911 — 97 *Duverne, J et all. Bull. Soç. fr. derm et*
syph., 1963, 70, 951. — 98. *Eberhartinger, Chr u H. Ebner. Arch. f. Klin. u exp Der*
matologie. 1966, 224, 463 — 470. - 99 *Epp., M Science*, 1959, 130, 3387 — 100
Epstein, St. Dermatologica, 1956, 113, 191

101. *Epstein, St. a. F. Wenzel. Acta dermatol.*, 1963, 43, 1. — 102. *Erickson, Arch. Derm*
Syph., 1956, 74, 640. — 103. *Fegeler, F. Arch klin. exp. Derm.*, 1964, 219, 335. -
104. *Fellner, M. u. R. Baer. Arch. klin. exp. derm.*, 1964, 219, 277. — 105. *Fellner, M. u*
R. Baer. Dermatologica, 135, 1967, 5, 362—368.— 106. *Földvari, F. Orv. Het l* 1951, 92,
892. — 107. *Földvari, F. a. all Giornale Italiano di Dermatologia*, V VI, IX XII,
1966, 691. — 108. *Furuya, T. a. all. Arch. für klin. und exp. Derm.*, 1966, 225, 375
386. — 109. *Gottron, G. Phlebologie*, 1966, 19 3, 199—202. — 110. *Gold, St. Lancet, I.*,
1951, 268. — 111. *Goldblatt, S. Arch. derm.*, 1961, 83, 936. — 112. *Goldner, M. J. of*
Clin. Endocrinology, 1943, 3, 469—474. — 113. *Gone, H. Arch. derm.*, 1965, 91, 627. —
114. *Gossran, G. Derm. Wschr.*, 153, 1965, 14, 394. — 115. *Greither, A. Derm. Wschr.*,
1947, 4, 210. — 116. *Gronemyer, W. B.*: K. Hansen und M. Werner. Lehrbuch der kli-
nischen allergie. Stuttgart, G. Thieme, 1966, 441—467. — 117. *Grupper, Ch. Bull. Soc.*
fr. derm., 1953, 60, 423. — 118. *Grupper, Ch. et A. A. Marcel. Bull. Soc. fr. derm.*, 1965,
5, 714. — 119. *Grupper, Ch. et G. Marcel.* XIII Intern. Congress of Derm. (München),
Germany, 31. VII—5. VIII. 1967, 118. — 120. *Gussmann, J. Zbl. Haut u. Geschlkr.*,
1940, 64, 5.

121. *Hagen, H. Mediz. Welt*, 1960, 10, 550 -552. — 122. *Haustein, U. F. Aesthet. Me-*
dizin, 1966, 3, 87—99. — 123. *Haustein, U. F. u. H. E. Kleine-Natrop. Allergie und*
Asthma, 13, 1967, 5, 221. — 124. *Heintz., R.* Erkrankungen durch Arzneimittel. Stutt
gart, G. Thieme, 1966, 102 --130. — 125. *Herrmann, W. Derm. Wschr.*, 153, 1967, 50,
1365. — 126. *Herzberg, J. J.* B: Handbuch der Haut und Geschlechtskrankheiten.
Berlin—Göttingen –Heidelberg, Springer, 1962, Bd. V, 39 40, 214. — 127. *Hesse, P*
Derm. Wschr., 1966, 152, 305. — 128. *Hoigne, R. u. H. Storck. Schweiz. med. Wschr.*,
1953, 83, 718. — 129. *Hoignè, R. Arzneimittelallergien*, 35, 1965. — 130. *Höfer, W.*
Zschr. f. Haut u. Geschlkr., 1967, 15, 603. — 131. *Holzel, A. u. S. Jacobs. Schw. med.*
Wschr., 1966, 96, 427—431. — 132. *Howe, C. a. all. JAMA*, 1946, 132, 195. — 133. *Hun-*
ter, H. u. D. Jenkins, JAMA, 1951, 147, 744. — 134. *Hurier, Cl. et coll. Bull. Soc. fr*
derm. et syph., 1963, 70, 173. — 135. *Immel, L. u. C. Schirren. Zschr. Haut u. Geschlkr.*,
42, 1967, 211, 643—646. — 136. *Ippen, H. Aesthet. Medizin*, 1961, 10, 370. — 137. *Ip-*
pen, H. Zschr. f. Haut u. Geschlkr., 1967, 42, 247 252 — 138. *Irasek, L., R. Schwarck*
Cs. Derm., 1962, 3, 145. — 139. *Ishizaka. J. Immunology*, 97, 1966, 75, 840. — 140. *Ja-*
dassohn, W. u. R. Paillard. Dermatologica, 1952, 104, 329.

141. *Jablonska, St.* Нови проблеми в дерматологията. С., Мед. и физк., 1967. —
142. *Jaeger, H. u. F. Delacretaz. Dermatologica*, 1959, 118, 265. — 143 *Jaeger, H u.*
F. Delacretaz. Dermatologica, 1965, 110, 53 -54. — 144. *Jaffe, H. Arch Derm*, 1959, 79,
139. — 145. *Josephson, A. J. exp. Med.*, 1960, 111, 611 — 146 *Jillson O. Arch. of*
Derm., 95, 1967, 1, 87. — 147. *Juhlin, L. Arch kl. exp. Derm*, 1964, 219, 319 — 148. *Kap-*
lan, J. a. all. JAMA, 1965, 192, 444. — 149 *Kiess, O. Derm Wschr.*, 86, 1928, 4,
133. — 150. *Kirton, V. und. Munro, Lancet*, 1965, 138 139. — 151. *Kleine-Natrop,*
H. E. Allergie und Asthma, 12, 1966, 2/3. — 152. *Klein, P. Derm. Wschr.*, 153, 1967,
50, 1364. — 153. *Kleine-Natrop, H. E. Arch kl. exp. Derm*, 1960, 211, 246. — 154. *Ko-*
bori, T., H. Araki. XIII Intern Congress of Dermatology (München) 31. VII 5. VIII
1967. — 155. *Konrad, G u. mitt. Hautarzt*, 385, 1956. — 156. *Korting, J. u. H. Holz-*
mann. Arch. f. kl. u. exp. Dermat., 1960, 1 –13. — 157. *Laugier, J et coll Annales de*

Dermatologie, I—III, 1967, 19. — 158. Langhoff, H. G. Derm. Wschr., 1965, 7, 185. — 159. Larsen, W. Ensyme induction by Drugs, 94, 1966, 2, 226. — 160. Laymon, C., W. Peterson, Minn. Med., 50, 1967, 669—672.

161. Lenartowitz, J., B. Jalowy. Ann. Derm. et Syph., 1938, 6, 483. — 162. Lewin, J. Arch. Toxicol., 1963, 20, 28. — 163. Lye A. a. all. Science, 1958, 127, 1118. — 164. Löwenthal, L. Arch. Derm., 56, 1947, 8. 8, 244. — 165. Lückerath, L. u. G. K. Stegleder. Hautarzt, 1967, 4, 183. — 166. Lugger, A. Vortrag bei I Grazer Symposium der wissenschaftlichen Vereinigung der Praktizierender Dermatologen der Steiemark am 17. 5. 1968. — 167. Lutz, W. Lehrbuch der Haut und Geschlkr., Basel, Karger, 1951. — 168. Lyell, A. Brit. J. Derm., 1956, 68, 335. — 169. Lyell, A. XIII Congressus internationalis Dermatologiae. Springer Verlag, 1968. Vol. 2. 1346. — 170. Mackie, B. Brit. J. of Derm., 79, 1967, 2, 106. — 171. Maguire, H. and H. Maibach. J. invest. Derm., 1963, 41, 123. — 172. Maneino, D., P. Caselli. Folia medica, 1966, 49, 85—121. — 173. Mayr, J. Die Nebenwirkungen der Arzneimittel auf die Haut. Jena, Verlag von G. Fischer, 1950. — 174. McDonald et all. J. invest. Derm., 1967, 43, 39—42. — 175. Marklen, F. and G. Melki. Bull. Acad. Nat. med., 150, 1966, 30—31, 624—633. — 176. Messaritakis, J. Ann. Paediat., 1966, 207, 236—246. — 177. Meyer-Rohn, J. Arch klin. exp. Derm., 1964, 219, 165. — 178. Michailov, P. and N. Berova. XIII Int. Congress of Derm. (München) Germany, 31. VII—5. VIII, 1967. — 179. Miescher, G. Schweiz. med. Wschr., 1946, 76, 309. — 180. Millian, G. Le Biotropisme. Paris, 1929.

181. Möller, H. Acta Dermato-vener, 1966, 46, 423—431. — 182. Mom, A. M. XIII Int. Congress of Dermatology (München), 31. VII—5. VIII. 1967. — 183. Muleville et coll. XIII Int. Congress of Dermatology (München) 31. VII—5. VIII. 1967. — 184. Newman, B., F. Feldman. Arch. Derm. Syph., 1951, 64, 212. — 185. Nicolas, Lebeuf et Rousset. Bull. Soc. fr. derm., 37, 1930, 7, 826—829. — 186. O'Farrel, M. Arch. Derm., 1960, 82, 424. — 187. Olofsson Eeg, R. Acita medica scandinavica, 1930, 73, 89. — 188. Oswald, F. U. Dermatologica, 1968, 136, 273—277. — 189. Otto, K. Zbl. Haut und Geschlkr., 1958, 101, 185—190. Paschoud, J. M. Derm. Wschr., 1966, 133, 76—86. — 191. Paulenta, G. G. ital. Derm., 1952, 93, 67. — 192. Pautreir et Woringer. Bull. Soc. fr. derm. 38, 1931, 3, 316—323. — 193. Penneman, K., N. Sönichsen. Derm. Wschr., 1964, 150, 497—194. Perrot et Bourjala. Bull. Soc. fr. derm., 69, 1962, 63/9. — 195. Pesch, K. and A. Wessing. Ophtalmologia, 1967, 153/3, 81—92. — 196. Pirquet B. et R. Weissenbach. Bull. Soc. fr. derm., 6, 1964. — 197. Powrozny, W. Prezglad Dermatologiczny, 1966, 1, 75. — 198. Puissant et all. Bull. Soc. fr. derm., 1967, 74, 6. — 199. Raben, A., N. Bogomolez. Derm. Wschr., 1967, 7, 165. — 3200. Raith, W. and R. Königstein. Derm. Wschr., 1967, 153/20, 569—574.

201. Rajcani, J. Bratisl. lek. listy, 46, 1966, 6, 357—368. — 202. Rajka, G. u. E. Vincze. Berufsdermatosen, 1956, 4, 124—203. Rajka, G. u. E. Vincze. Ann. Allergy, 1958, 16, 291. — 204. Ratz. Hautveränderungen bei Innerenkrankdeiten, 1965, 676. — 205. Rees, R. B. JAMA, 1964, 189, 685. — 206. Reichenberg, M. Hautarzt, 1965, 16, 318. — 207. Reinhardt, D. JAMA, 1954, 21, 1491. 208. Reiss, F. Dermatologica, 1958, 116, 419. — 209. Renold, A. E. a. all. Endocrinology, 1950, 46, 55—56. — 210. Resnik, S. JAMA, 1967, 144/9, 601—605. — 211. Rhee, K. Zschr. f. Haut u. Geschlkr., 1966, 190, 66. — 212. Rire-Wray, E. a. all. JAMA, 1962, 180, 355. — 213. Rives, H. et M. J. Pellerat. Bull. Soc. fr. derm., 1965, 72, 96. — 214. Röckl. H. u. Spann. Hautarzt, 1963, 539. — 215. Roenigh, H., J. Haserick, F. Arundell. Arch. Derm., 1964, 90, 387. — 216. Roseberg, E. and R. W. Fisc er. Arch. Derm., 1963, 87, 115. — 217. Roux, J. Bull. Soc. fr. derm. syph., 1949, 55, 388. — 218. Savage, J. Brit. J. Qerm., 1958, 70. 181 — 219. 219. Scapra, C. Minerva Derm., 1967, 42/10, 514—516. — 220. Schirren, C. Hautarzt, 1953, 4, 531—533.

221. Schaulow, I. mitt. Derm. Wschr., 1962, 146, 491. — 222. Schayer, R. On Histamine. London, H. Kimpton, 1956. — 223. Schröpl und Baumgarten. Derm. Wschr., 153, 1967, 50, 1364. — 224. Schtraus, J. a. all. Arch. Derm., 1963, 88, 729. — 225. Schorr, N., S. Mouash. Arch. Derm., 1963, 88, 440. — 226. Shuermann. H. u. mitt. Krankteiten der Mundschleimhaut und der Lippen. München. Urbanschwarzenberg, 1966. — 227. Schulz, K. H. Arch. kl. exp. Derm., 1964, 219, 277. — 228. Schuppli, R. Dermatologica, 1951, 103, 209. — 229. Schuppli, R. Hautarzt, 1967, 11, 518. — 230. Schwank, R. Cs. Dermatol., 1962, 1, 6. — 231. Schwank, R. u. L. Irasek. Hautarzt, 1963, 14, 24. — 232. Schackman, a. all. JAMA, 1954, 21, 1493. — 233. Shelley, W. a. L. Juhlin. Na-

ture, 1961, 191, 1056. — 234. *Shelley, W. JAMA*, 1963, 184, 171. — 235. *Sidi, E. et coll. Acta allergol.*, 1957, 11, 79. — 236. *Skipworth, L. G. a. all. Arch. of Derm.*, 95, 1967, 1, 83. — 237. *Snedonn, J. Practitioner*. 1965, 194, 90. — 238. *Soltermann, W. Dermatologica*, 4—5, 1950, 118, 265. — 239. *Sonnichsen, N. u. mitt. Zeitsch. f. Haut und Geschlkr.*, XLI, 1966, 6, 219. — 240. *Sprufke, U. Zschr. f. Haut u. Geschlkr.*, 1967, 4216, 667—676.

241. *Spreng, M. Allergie und Zahnmedizin*. Basel. Karger Verlag, 1968. — 242. *Steigleder, G., O. Gaus*. Handbuch der Haut und Geschlechtskrankheiten — Erg. werk. Berlin, Springer, 1964, Bd. I 2. — 243. *Stevanovic, D. V. Oncologia*, 1961, 14, 304—310. — 244. *Stiller, T. Zschr. f. Haut und Geschlkr.*, 42, 1967, 10, 341—344.— 245. *Storck, H. Arch. of Derm.*, 1965, 91, 469. — 246. *Storck, H. u. mitt. Erste allergol.* Internationaler Kongreß, 1951. Basel, Karger, 1952. — 247. *Stritzler, C. and A. W. Koff. J. invest Derm.*, 1960, 34, 319. — 248. *Strond, G., H. Brodell. JAMA*, 1958, 166, 251. — 249. *Sulzberger, M., J. Distelheim. Arch. Derm.*, 1950, 62, 706. — 250. *Sulzberger, M a. all. JAMA*, 1953, 151, 468. — 251. *Tappainer, J. Zschr. f. Haut u. Geschlkr.*, 24, 1950, 2, 47. — 252. *Teodorescu, S. u. mitt. Derm Wschr.* 1959, 139, 445. — 253. *Thiers, H. et coll. J. med. Lyon*, 47, 1966, 1815—1820. — 254. *Thomas, B. Brit. Med. J.*, 1950, 1, 1393. — 255. *Touraine, R. et coll.* XIII Intern. Congress of Derm. (München), 1967. — 256. *Tuffaneli, N. Arch. Derm.*, X, 1963, 88, 113. — 257. *Tuffaneli, N. a. all. Arch. of Derm.*, 1964, 89, 324. — 258. *Tye, M. et all. JAMA*, 1966, 198, 1370—1372. — 259. *Tzank, A. et E. Sidi*. Les dermatoses allergiques. Paris, Masson, 1950, 363. — 260. *Veltmann, G. Z. Haut u. Geschlkr.*, 1959, 27, 11.

261. *Wachtles, H. a. all. JAMA*, 1965, 192, 444. — 262. *Warin, P. R. Practitioner*, 199, 1967, 1192, 446. — 263. *Wassmuth, M. P. Hautarzt*, 1961, 12, 179. — 264. *Willard, G., Peterson and all. Arch. of Derm.*, 95, 1967, 1, 40. — 265. *Willcox, R. Bull. Hyg.*, 41, 19, 1033. — 266. ***Wilson, H. Practitioner***, 1966, 197, 673—677. — 267. ***Wincler, K. Ann. D. S.***, 93, 1966, 3, 265. — 268. *Young, D. Dermatologica*, 1958, 116, 389. — 269. ***Zeligman, J., A. Shapiro and M. Kohen J. invest. Derm.***, 1951, 17, 205. — 270. ***Zinzius, J. Zschr. f. Hautkr.***, 1956, 20, 70. — 271. ***Knox, J. and D. Owens, Arch. of Dermatology***, 94, 1966, 2, 205.

Дополнительная литература ко II изданию на русском языке. 272. Василев, Д. *Акуш. и гинек.*, 1966, 5, 396. — 273. Василев, Д. *Съвр. мед.*, 1977, 11, 932. — 274. Василев, Д. Сравнителна оценка на някси съвременни антиконцепционни средства. II-ри нац. кон. на гин., Варна, 1969. — 275. Спиров, Г. *Съвр. мед.*, 1968, 7, 583. — 276. Спиров, Г., Н. Берова, Д. Василев. Нашият опит в лечението на акне вулгарис с антиконцепционни средства, II-нац. кон. на гин., Варна, 1969. — 277. Спиров, Г., Н. Берова, Д. Василев. *Дерм. и венерол.*, 1970, 1, 43. — 278. Спиров, Г., Н. Берова, Д. Василев. *Дерм. и венерол.*, 1971, 3, 164. — 279. Спиров, Г., Н. Берова, Д. Василев. МБИ. — 280. Семич, А. И., Ф. М. Нуриманова, В. П. Позднякова. *Антибиотики*, 1963, 8, 743—747.

281. Цанков Н. *Дерм. и венер.*, год XII, 1973, 45—47. — 282. Carruthers, K. *Lancet*, 11, 1957, 259. — 283. Caruthers, L. *Lancet*, I, 1954, 932. — 284. Carruthers, L. *Brit. Med. J.*, 3, 1967, 307. — 285. Carruthers, L. *Practitioner*, 200, 1968, 564. — 286. Catterall, R. D. *Lancet*, 11, 1966, 830. — 287. Cook, H. C., J. Gamble and A. P. Satterhwaite. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 82, 1961, 437. — 288. Dean, G. *Presse Med*, 73, 1965, 2112. — 289. Durapaire—Fuscher, R., H. Goudal, M. Bolgert Bull. Soc. franç. derm. et syph., 76, 1969, 3, 281. — 290. Ebert, H. *Das Dtsch. gesund-huss.*, 25, 1970, 35. — 291. Esoda, E. J. *Arch Dermat.* 87, 1963, 4, 486 — 292. Fedeler, K., U. Valting der Niedergelassenen-Dermatologica, 63, 1971, 155. — 293. Finnerud C. W., J. D. McGrea. *Hautarzt*, 15, 1964, 677. — 294. Flowers, Ch. E. *JAMA*, 118, 1934, 1115. — 295. Fox, W. W. *Lancet*, 1, 1964, 873. — 296. Gazcia, C. R. *Amer. J. Med. Science*, 353, 1967, 718. — 297. Hauser, G. A., V. Schusiger. *Arch gyn.*, 202, 1965, 171. — 298. Holcomb, F. D. *Obstet. Gynec.*, 25, 1965. — 299. Jelinek, J. E. *Arch. Derm.*, 101, 1970, 2, 181. — 300. Kühne, D. *Medicamentum*, Berlin, 9, 1968, 1, 2.

301. Mears, F. *Lancet*, I, 1964, 98. — 302. Möler, H. *Acta dermatovener.*, 46, 1966, 423. — 303. Moynahan, E. J. *Brit. Med. J.*, 25, 1965, 1180. — 304. Nevinny-Stickel, J. *El. medico.*, 16, 1966, 74. — 305. Perione, F., G. Fenoglio. *Arch. Hal. Derm.*, 33, 1965, 453. — 306. Petkov, I. G. Spirov, P. Usunov. Zbornik radova Segmog kongresa Dermatovenerologia ygoslavije, Opatoja—Rijeka, 1972. — 307. Porter, P. S., J. S. Lyle. *Arch. Derm. Syph* (Chic), 93, 1966, 102. — 308. Rieth, H. Mykosen, 10, 1967, 151. Savel, H., J. Nadison und Mitarb. *Arch. Derm.*, 1012, 1970, 187. — 309. Strauss, J. S., P. E. Pochi. *JAMA*, 190, 1964, 9. — 310. Vancos, J. *Ther. Hyngarica*, 1, 1970, 35. — 311. Walsh. H., J. Hildebrant, H. Prystowsky *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 101, 1968, 991. — 312 Zaun, H. *Aesthet. Med.*, 16, 1967 7, 219.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Структуры и органы пищеварительной системы играют важную роль в биотрансформации лекарственных средств. При пероральном приеме всасывание этих средств осуществляется главным образом в тонком кишечнике; лишь некоторые из них всасываются в желудке и в толстой кишке. Всасывание лекарственных средств — это сложный биологический акт, зависящий от физико-химических особенностей лекарственного средства и состояния слизистой. Быстрота и степень всасывания данного лекарства обусловлены его водо- и жиро-растворимостью, а также и способностью ионизироваться. Здесь играют роль и pH кишечного содержимого, принятая пища, перистальтика кишок и пр. Некоторые из лечебных средств задерживаются и подвергаются воздействию энзимных систем кишечной стенки, однако большая их часть попадает в неизмененном виде в ток крови и посредством особых транспортных систем разносится по всему организму.

Существует подчеркнутая избирательность кумуляции лекарственных средств в определенных тканях и структурах. Она обусловлена как некоторыми физико-химическими качествами этих лекарств и их метаболитов, так и рядом биологических особенностей организма. В органах пищеварительной системы и, в частности, в кишечной стенки и в печени, происходит скопление больших количеств лекарственных средств, например, акридиновых красителей и др., которое не следует принимать как механическое образование депо и которое является важным этапом биотрансформации лекарственных средств. В печени, отчасти в стенке кишечника и в паренхиме поджелудочной железы, протекает ряд ответственных процессов этой трансформации, ведущая роль в которых принадлежит митохондриям и частью лизосомам.

В клетках печени протекают наиболее активные процессы оксидации (гидроксилирование, дезалкилирование, дезаминирование, сульфоксидация и пр.), восстановления, расщепления (гидролиз), декарбоксилирования и др. и связывания (глюкуронизирование, ацетилирование, сульфорирование и др.) лекарственных средств. Из этих процессов глюкуронизирование свойственно лишь клеткам печени. Широкое участие структур и ультраструктур, в частности, печени и стенок кишечника, в биотрансформации лекарственных средств обусловливает продолжительный контакт с ними и их метаболитами и соответственно повышает возможность их вредного воздействия.

Структуры пищеварительной системы отличаются высокой биологической активностью. На клеточном уровне при помощи митозного показателя (МП — определение числа и характера митозов) и радиоактивного индекса (РИ — путем применения меченых изотопов), эта активность принадлежит к наиболее высоким в организме. Митозный цикл, определяющий физиологическое и регенеративное обновление клеточных элементов эпителия полости рта, в среднем составляет 2,4 суток (3), эпителия языка — 4 суток (5), эпителия пищевода — 5 дней (1), слизистой желудка — 2,8 суток (2), слизистой тонкого кишечника — 2,6 суток (4) и толстой кишки — 6—9 суток (6). Печень и поджелудочную железу долго считали необновляющимися структурами. Однако исследования последних лет показали, что почти полное физиологическое и регенеративное обновление этих органов происходит в течение 80—100 суток (4). Высокая биологическая активность клеточных структур пищеварительных органов делает их особенно уязвимыми в отношении различных эндо- и экзогенных воздействий, в том числе и лекарственных поражений.

Патогенетические механизмы лекарственных поражений органов пищеварения бывают различными в различных случаях. Несомненно, большое значение имеют контактные поражения. При пероральном приеме лекарственных средств слизистая рта и желудка первая вступает в соприкосновение с ними и может подвергнуться непо-

средственному поражению; то же в ряде случаев касается и слизистой кишечника. О продолжительном и широком контакте лекарственных средств с клетками печени и других органов пищеварения уже упоминалось выше. В этих случаях нередко могут получиться вредные концентрации как самих лекарств, так и ряда их метаболитов.

Многие из лекарственных поражений органов пищеварения, несомненно, аллергического происхождения; при этом возможны реакции как быстрого, так и замедленного типа. Существуют, конечно, и поражения аутоиммунного характера.

Клетки органов пищеварения, в частности, клетки печени и поджелудочной железы, чрезвычайно богаты энзимными системами. Например, в цитоплазме гепатоцита более 60% таких систем, в паренхиме поджелудочной железы — более 45% и пр. Ряд лекарственных веществ, обладающих подавляющим энзимы эффектом, может вообще расстроить отправления специфических энзимов органов пищеварения и привести к различным по степени нарушениям их функций.

Ведущую роль в ряде случаев лекарственных поражений играют нарушения нервных, гормональных, гуморальных и кровяных регуляторных звеньев органов пищеварения лекарственными средствами. Каждое нарушение такого звена приводит к выраженным по-разному расстройствам функций органов пищеварения. Например, расстройство кровообращения слизистой желудка сосудорасширяющими (ацетилхолин, гастрин, гистамин и др.) или сосудосуживающими средствами (эфедрин, вазопрессин и др.) вызывает тяжелые нарушения в секреции желудочного сока и слизи, а в некоторых случаях способствует развитию язвы.

В большинстве случаев лекарственных поражений органов пищеварения идет речь о сопряженных — по существу, времени и силе — патогенетических механизмах, которые трудно поддаются точному учету.

По частоте и разнообразию клинических форм и проявлений лекарственные поражения пищеварительной системы занимают одно из первых мест в медикаментозной патологии человека. Проявления этих поражений большей частью напоминают «спонтанную патологию», но тем не менее в связи со специфичностью этиологических моментов и патогенетических механизмов они часто отличаются некоторыми клиническими особенностями и вариантами. Нередко в медикаментозной патологии можно наблюдать и уникальные клинические синдромы, неизвестные прежде.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Bartalanffy, F. D. Gastroenterology,* 43, 1962, 4, 472. — 2. *Hunt. T. и сътр. Anat. Rec.,* 142, 1962, 4, 505. — 3. *Koburg, E. Arch. Ohr. Nas. Kehlkopf,* 180, 1962, 616. — 4. *Lipkin, M. Gastroenterology,* 48, 1965, 5, 616. — 5. *Oehlert, W. и сътр. Beitr. path. Anat.,* 125, 1961, 3, 374. — 6. *Schorter, R. C. и сътр. Dis. Chest,* 46, 1964, 2, 138.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПИЩЕВОДА

Лекарственные поражения пищевода большей частью сочетаются с поражениями органов полости рта лекарственными средствами.

Острые эзофагиты с мучительной дисфагией, слюноотделением, болями за грудиной наблюдаются при лечении рядом *цитостатиков.* В подобных случаях при эзофагоскопии обнаруживают диффузные и пятнистые геморрагические изменения слизистой.

Описаны *прободения пищевода* после приема п а п а и н а (растительного протеолитического энзима). Имеются сообщения о больных с *закупоркой пищевода* после длительного приема объемных растительных слабительных средств, например, л ь н я н о г о с е м е н и.

При приеме массивных доз *холинолитических препаратов* — естественных и синтетических, можно наблюдать различные по степени

расстройства динамики пищевода — подавление перистальтики, ахалазию.

Клинически эти расстройства выражаются в затрудненном глотании, тяжести за грудиной и обильной рвоте больших количеств застоявшейся пищи. При рентгенологическом исследовании обнаруживают непроходимость кардиального отверстия и различные по степени расширения пищевода — л е к а р с т в е н н ы й м е г а э з о ф а г.

Лечение заключается в прекращении, соответственно уменьшении доз холинолитических средств, в тяжелых случаях — назначение холиномиметических средств.

Лекарственный кандидамикоз пищевода чаще всего наблюдается совместно с кандидамикозом полости рта. Патоморфологически обнаруживают различные поражения слизистой — от поверхностных катаральных изменений до тяжелых псевдодифтерийных налетов и глубоких некрозов. Часто патологический процесс спускается ниже входа в желудок и охватывает также слизистую.

Клинически кандидамикозный эзофагит выражается в болях и жжении за грудиной, нарушении глотания, частых рвотах. Вследствие нарушенного приема пищи больные быстро истощаются, наступает кахексия.

Диагноз кандидамикоза пищевода ставят посредством эзофагоскопии, при которой наблюдаются характерные белесоватые мембраны и изъязвления. В тяжелых случаях после выздоровления может иметь место сужение пищевода.

Лечение кандидамикозных эзофагитов — тяжелая и ответственная задача. Рекомендуют местное лечение — растворами нистатина, полосканием ромашкой и двууглекислой содой; общее лечение – частые переливания крови, витаминолечение.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ЖЕЛУДКА

Лекарственные поражения желудка могут наступить как при пероральном приеме лекарств — непосредственно вреднодействующий эффект, так и при парентеральном лечении — перенесение вредного действия агента током крови. Патогенетические механизмы лекарственных поражений желудка могут быть разные в разных случаях: нарушения желудочной секреции, регуляторных и защитных функций слизистой желудка, кровоснабжения и пр. Наряду с функциональными в ряде лекарственных поражений наблюдаются и по-разному выражены морфологические изменения слизистой желудка — эрозии, изъязвления и пр.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ЯЗВЫ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Кортикостероиды. Впервые Sandwies и др. сообщили в 1950 г. о развитии язвы желудка у больных, леченных к о р т и з о н о м. Позже ряд авторов описал различные осложнения при лечении кортикостероидами: кровоизлияния в желудок, прободения (105). При применении кортикостероидов в зависимости от препарата, дозировки и продолжительности лечения язвы наблюдаются у 7 до 31% леченных.

При лечении кортикостероидами больных разными заболеваниями всего 1361 человек, язвы отмечены у 7,1% (49); другие авторы приводят

7—8% (72). Эти цифры выше по сравнению с процентом распространения язвенной болезни у больных, нелеченных кортикостероидами, и значительно превышают частоту спонтанных язв у населения (0,15—0,38%) в год. Marcoff приводит следующую частоту развития язвы желудка и двенадцатиперстной кишки при применении отдельных стероидных гормонов: преднизон и преднизолон — 16,6%; гидрокортизон — 7%; триамсинолон — 7%; дексаметазон — 4%.

По наблюдениям Debray дельта кортизон в 6 раз токсичнее, чем гидрокортизон; триамсинолон переносится сравнительно лучше.

Лекарственные язвы в 27,7% случаев осложняются прободением и в 33,8% — массивным кровоизлиянием. У нас впервые Коларски (1963) описал случай кортикостероидной язвы и массивное кровоизлияние (мелена и гематемез), обусловленные приемом дегидрокортизона. Затем Белоречки и Темелков сообщили о случае с вызванными дегидрокортизоном множественными желудочными язвами, а также о прободении язвы тощей кишки у больного с резецированным желудком.

Частота возникновения кортикостероидных язв зависит и от болезни, по поводу которой назначили кортикостероидное лечение. Во внутренней медицине лечение кортикостероидами часто применяют при болезнях печени (гепатиты и циррозы), бронхиальной астме, ревматическом и ревматоидном полиартрите, заболеваниях крови и т. д. При лечении ревматизма кортикостероидами сравнительно часто возникают лекарственные язвы. Различные авторы дают неодинаковые данные: у 37% леченных (18, 28а), у 16% (15, 26), у 4,5% (17, 28). Согласно наблюдениям некоторых авторов, при лечении кортикостероидами бронхиальной астмы, язвенного колита, вирусного гепатита и лейкозов язвы возникают сравнительно редко. Другие считают, что на фоне сосудистых нарушений и аноксемии (хронических легочных заболеваний) применение кортикостероидов опаснее и приводит к возникновению острых язв и кровотечений (103, 107).

Некоторые авторы оспаривают значение кортикостероидов для возникновения язв при лечении ревматического полиартрита (известно, что при ревматическом полиартрите язвы желудка и двенадцатиперстной кишки наблюдаются в два раза чаще по сравнению с остальными заболеваниями и у здорового населения). Кроме того кортикостероиды часто применяют и вместе с другими ульцерогенными противоревматическими лекарствами. По-видимому, чаще возникают язвы при лечении ревматоидного полиартрита, чем при лечении язвенного колита и красной волчанки. Применение больших доз преднизона приводит к развитию язвы главным образом у больных с подчеркнутым предрасположением (110).

Следует предположить, что различия в статистике отдельных авторов обусловлены различными методами применения этих лекарств. При приеме более крупных доз чаще наблюдается развитие язв (37). По мнению некоторых авторов, не существует зависимости между дозой кортикостероидов и возникновением язвы — последние могут появиться и после применения малых доз. В анамнезе приблизительно $^{1}/_{3}$ больных стероидными язвами уже были данные на наличие язвы до того, как началось лечение кортикостероидами.

Еще большее значение имеет продолжительность лечения. Чем продолжительнее применяют кортикостероиды, тем чаще возникают корти-

костероидные язвы и осложнения (18, 28а). По данным Радбила и др., при продолжительном лечении кортикостероидами может возникнуть и недострая язва желудка и двенадцатиперстной кишки с разрушением артериальных сосудов на дне язвы с последующим кровоизлиянием. От этого лечения обостряются и существующие язвенные процессы.

По наблюдениям West изъязвляющее действие сильнее выражено при пероральном приеме кортикостероидов.

Патогенез кортикостероидных язв остается невыясненным, как не выяснен патогенез и «классической» язвенной болезни. Некоторые особенности в возникновении, клиническом течении и лечении позволяют считать, что лекарственные язвы не идентичны с обыкновенной язвенной болезнью. Последняя локализуется в 80—90% случаев в двенадцатиперстной кишке (19, 29), в то время как лекарственные язвы одинаково часто встречаются в желудке и двенадцатиперстной кишке (30, 40). По некоторым данным, кортикостероидные язвы чаще локализуются в желудке и соотношение между язвой желудка и двенадцатиперстной кишки составляет 2:1. По данным 11 авторов, наблюдавших 157 кортикостероидных язв, язв желудка было 80, а двенадцатиперстной кишки — 77 (41). Кортикостероидные язвы расположены часто на большой кривизне желудка, что указывает и на прямое поражение слизистой.

Один врач наблюдал большую нишу в большой кривизне пограничной с привратником части желудка, напоминающую бонбоньерку, с расположенными в ней 2 таблетками аспирина и 1 таблеткой кортансила. Лекарственные язвы иногда бывают множественными, быстро исчезают с прекращением лечения и окончательно выздоравливают. Кортикостероидные язвы редко приводят к образованию рубцов, деформаций и протекают без воспалительной реакции и отека. В связи с незначительными воспалительными реакциями кортикостероидные язвы называют «ареактивными язвами» (22, 32). Воспалительные реакции брюшины и клеточные защитные механизмы организма в значительной степени угнетаются кортикостероидами.

Результаты изучения влияния кортикостероидных гормонов на функции желудка противоречивы. По мнению Grabbe, применение кортизона приводит к пролиферации и повышению чувствительности пристеночных клеток к различным физиологическим стимуляторам, к освобождению гистамина и стимуляции секреторной активности пристеночных клеток. Внутримышечное и внутривенное впрыскивание здоровым индивидам 100—160 ЕД АКТГ в сутки в течение 3—4 недель вызывает повышение ночной желудочной секреции приблизительно на 150% (37, 49). Любопытно отметить, что в этих случаях повышение содержания пепсина, соляной кислоты и хлоридов сопровождается понижением количества слизи, калия и натрия. По наблюдениям Смирнова, впрыскивание 50 мг кортизона в сутки в течение нескольких недель приводит к резкому повышению секреции, кислотности и содержания пепсина в желудочном соке. Некоторые наблюдения показали, что впрыскивание АКТГ повышает секрецию уропепсина до величин, характерных для язвенной болезни. Этот эффект не меняется и после ваготомии и антрумэктомии. При парентеральном применении АКТГ спустя 2—4 часа наступило повышение уровня пепсиногена в плазме и в стенке желудка, а симпатэктомия приводит к понижению этого уровня.

У собак введение 100 мг кортизона в сутки в течение 12 дней приводит к повышению активности пристеночных клеток; у половины животных уровень гистамина повышается. Кислотность желудочного сока натощак значительно увеличивается — pH вместо 5,8 составляет 2,9. У собак с удаленными надпочечниками кислотность желудочного сока понижается — после введения кортизона кислотность повышается и приходит к норме. Метопирин, угнетая секрецию кортизона путем воздействия на энзимные системы, приводит к понижению желудочной секреции и кислотности (60).

У больных язвенной болезнью по сравнению со здоровыми людьми надпочечники чувствительнее к АКТГ. Внутривенное введение АКТГ повышает концентрацию гидроксикортикостероидов в крови, кислотность желудочного сока и содержание пепсина у больных язвенной болезнью гораздо больше, чем у здоровых людей (5, 13). По данным Риса, АКТГ повышает кислотность желудочного сока и содержание в нем пепсина, уровень уропепсина и концентрацию 17-кетостероидов и вит. С в крови. Тот же автор считает, что 1 ЕД АКТГ не меняет содержания уропепсина и 17-кетостероидов у здорового человека, а у больного язвенной болезнью увеличивает его.

При лечении кортикостероидами наблюдается гиперемия слизистой желудка. Clarke и сотр. считают, что кортикостероиды стимулируют желудочную секрецию, воздействуя на антральный фактор, несмотря на то что не обнаружено увеличение гастрина.

По мнению Kammerer (49), у здоровых кортизон и АКТГ вызывают значительное повышение желудочной секреции натощак, а также и образование пепсина (приблизительно на 150%). Уровень уропепсина повышается на 300—400%. Этот эффект имеет значение для поражения слизистой желудка.

П р е д н и з о л о н стимулирует образование соляной кислоты и пепсина в течение первых 30—40 дней лечения, после чего содержание соляной кислоты в желудочном соке возвращается к норме, а пепсин остается повышенным (17). Во всех пристеночных клетках наблюдается усиленная активность сукциндегидрогеназы, что приводит к увеличению секреции соляной кислоты.

Имеется немало наблюдений, указывающих на то, что кортикостероиды не повышают желудочную секрецию и образование пепсина (49, 61). Hollender и сотр. в опытах на собаках установили, что кортизон угнетает образование пепсиногена. Введенные под кожу 40—80 ЕД АКТГ и 200 мг кортизона не стимулируют секреции желудочного сока. Многие считают, что АКТГ и кортизон поражают слизистую желудка не только вызывая изменения кислотности и содержания пепсина, но и путем уменьшения защитной роли слизистого барьера. Интересно отметить влияние кортикостероидов на секрецию слизи. Эта секреция имеет прямое отношение к возникновению язвенной болезни. Опытами на крысах и собаках было установлено, что под воздействием кортикостероидов уменьшается образование слизи (57, 69). Такие же результаты получены и при исследованиях с применением ^{35}S. По данным Kavalewski, кортикостероиды вызывают снижение мукополисахаридной фракции в желудочном соке. Hirschowitz обнаружил уменьшение слизи и вязкости желудочного сока у больных с язвой желудка, вызванной лечением АКТГ. При электрофо-

ретических исследованиях желудочного сока Class обнаружил уменьшение сахаров и мукополисахаридов желудочного сока при лечении дексаметазоном (общая доза 150 мг) и преднизолоном (общая доза 1 г) больных хроническим полиартритом. У крыс преднизолон понижает митотическую активность желудочного эпителия и вызывает образование эрозий и кровоизлияний в слизистую желудка. Этот эффект осуществляется посредством катехоламинов, так как применение совместно с преднизолоном адреноблокаторов предупреждает эти поражения. Кортикостероиды повышают активность эндогенного гистамина, что и приводит к нарушению микроцеллюларитета слизистой желудка (103).

Тем не менее большинство авторов придерживается мнения, что кортикостероиды повышают кислотность и пептическую активность желудочного сока и изменяют содержание секреции слизи (5, 9, 14).

При возникновении медикаментозной язвы у больных циррозом печени кислотность желудочного сока не бывает повышенной: при язвах двенадцатиперстной кишки — на нижней границе нормы, а при желудочной — значительно ниже нормы. В этих случаях наблюдаются нарушения в обмене гистамина (гипергистаминемия), которая приводит к изменениям микроциркуляции в слизистой желудка (102, 103, 107).

Большое значение для возникновения язв желудка и двенадцатиперстной кишки имеют изменения сосудов желудка. Кортикостероиды расщепляют белки, в результате чего освобождаются аминокислоты, вызывающие расширение желудочных сосудов (69).

Поражению слизистой желудка может предшествовать нормальное или интенсивное слизеобразование (107). Преднизолон не возбуждает слизистой желудка. При лечении преднизолоном освобождается гепарин и гистамин, изменяющие микрокровообращение. Гепарин замедляет синтез ДНК (106, 107).

В возникновении кортикостероидных язв, по данным Pietsch, большое значение имеют следующие три основных фактора: изменения желудочной секреции, понижение резистентности слизистой желудка и нарушение кровоснабжения желудка, в результате воздействия кортикостероидов. В условиях «стресса», в качестве дополнительного фактора, кортикостероиды способствуют развитию желудочно-дуоденальной язвы (8).

Кортикостероиды обусловливают следующие поражения желудка:
1. Свежие язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. 2. Обострение уже существующих язв желудка и двенадцатиперстной кишки. 3. Прободение при язве. 4. Кровоизлияния в желудок и двенадцатиперстную кишку.

Изменения в желудке, обусловленные приемом кортикостероидов, можно разделить на несколько групп: точечные и петехиальные кровоизлияния в слизистую желудка (вследствие инфарктов); многочисленные поверхностные язвы различной формы и величины; язвы, напоминающие классическую язву желудка и двенадцатиперстной кишки; прободения, протекающие нехарактерно и чаще всего бывающие причиной смертельного исхода; гастрит, при котором находят значительную атрофию слизистой желудка и истончение стенки желудка как «папиросная бумага» (93).

В патогистологическом отношении кортикостероидные язвы весьма разнообразны: острые и подострые язвы, язвы вполне идентичны классической язве желудка и двенадцатиперстной кишки.

Существуют различные мнения о локализации язв желудка, по мнению одних, они расположены главным образом на верхней кривизне желудка (39), а при продолжительном лечении — на нижней кривизне (33). Описаны гигантские язвы, вызванные применением кортикостероидов — диаметром 3—3,5 см (22).

Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки часто бывают множественными, плоскими, а окружающая их слизистая — атрофичной (70).

Кортикостероидные язвы трудно заживают. В связи с противовоспалительным и противофибробластическим действием кортикостероидов при этих язвах наблюдается слабая склонность к рубцеванию, не наблюдается деформаций и перифокальных воспалительных реакций. Воспалительные реакции и процессы рубцевания угнетаются кортикостероидами.

На основании одного лишь микроскопического гистологического исследования трудно доказать этиологическую роль кортикостероидов в возникновении язвы или изъязвлений в желудке и двенадцатиперстной кишке: такие же поражения могут вызвать и другие лекарства.

Кортикостероиды могут ухудшить значительно течение уже существовавшей хронической язвы. Патогистологическое исследование иногда позволяет решить, что налицо рецидив старой язвы, вызванный применением стероидных лекарств. В этих случаях обнаруживают наличие соединительной ткани, пронизанной новообразовавшимися сосудами и видоизмененными нервными волокнами.

Гистохимические исследования ткани, полученной путем многократно проведенными аспирационными биопсиями желудка, показали изменения в густоте поверхностной слизи, в морфологии и высоте клеток слизи и в распределении нейтральных мукополисахаридов. Наблюдалось расширение территории нейтральных за счет кислых мукополисахаридов (70).

При электронномикроскопических исследованиях было отмечено обеднение митохондриев в главных и пристеночных клетках желудочных желез и уменьшение пепсиногена в главных клетках (70).

Клиническая картина. По мнению Василенко (101), «стероидные язвы» и «лекарственные язвы», роль которых в возникновении язв и кровотечений несомненна, ввиду их отличия от язвенной болезни следует называть «симптоматическими».

С другой стороны, частое сочетание стероидных язв с хронической язвенной болезнью (в 20% случаев) указывает на то, что кортикостероиды играют дополнительную роль в образовании гастро-дуоденальных язв и выделение их в качестве самостоятельной группы нельзя считать основательным (103). Язвенная болезнь является предрасполагающим фактором в развитии острых стероидных язв (103). Обычно стероидные язвы возникают при лечении кортикостероидами тяжелых основных заболеваний, в связи с чем, как считают некоторые авторы, стероидные язвы являются скорее осложнением заболевания, чем следствием его лечения.

Кортикостероидные язвы возникают в любом возрасте, несколько чаще у мужчин, чем у женщин, как это наблюдается при хронической язве, но чаще осложняются кровоизлияниями и прободением (103, 105). Обычно это острые язвы, которые дают картину «штампованного дефекта». Стероидные и острые язвы (стресс-язвы) желудка и двенадцатиперстной

кишки обладают общими клинико-морфологическими чертами, что говорит и о сходстве механизма их возникновения (103, 104).

Симптомы кортикостероидных язв слабо выражены. Иногда наблюдается моносимптомное и латентное течение. Клиническая картина выражается в изжоге, тяжести в желудке, слабых болях в подложечной области и иногда в поносах. Болей нет или они незначительны, по всей вероятности, в связи с отсутствием воспалительной реакции вокруг язвы. Если есть боли, то отсутствует периодичность и сезонность. Иногда диагноз ставят в первый раз только тогда, когда, как гром с ясного неба, наступит какое-нибудь тяжелое осложнение — кровоизлияние или прободение.

Прободение чаще наблюдается при приеме кортикостероидов через рот (6). Парентеральное применение кортикостероидов у 70% больных не приводило к желудочным поражениям (6).

Прободение при кортизоновых язвах протекает нетипично, что и обусловливает их позднее диагностирование. Противовоспалительное, антиаллергическое и катаболическое действие кортикостероидов создает условия для изменений в клинической картине острого живота. В отличие от прободения при обыкновенной язве здесь отсутствует защитное напряжение мышц (или же возникает позже и бывает ограниченным), острые боли, не всегда наблюдается лейкоцитоз (вследствие действия кортикостероидов на кровотворение). Боли обычно умеренные, прекращаются спонтанно. Некоторые придают важное значение боли, обнаруживаемой при ректальном исследовании. Осложнения (кровоизлияния и прободения) при кортикостероидных язвах наблюдаются чаще по сравнению с обыкновенными. Rauch дает статистическую сводку работ, опубликованных 92 авторами о 5280 больных, леченных кортикостероидами. У 448 больных развилась язва, 225 жаловались на боли в подложечной области, у 45 были кровоизлияния, у 41 — прободения и у 15 больных наступил смертельный исход.

По наблюдениям Laumonier и сотр., трудно установить связь между видом применяющихся кортикостероидов, дозировкой лекарства и продолжительностью лечения, с одной стороны, и частотой и тяжестью осложнений со стороны желудка, с другой. Осложнения наступают через несколько дней до многих месяцев и лет после начала лечения. По мнению некоторых авторов, это зависит и от дозы, и от продолжительности лечения. По данным Busson и сотр., преднизон в средних дозах приводит к образованию язвы через 6 месяцев, при большой дозе (144 мг в сутки) — через два месяца; при суточной дозе ниже 10 мг развитие язвы не наступает. Bulgrin считает, что при лечении преднизоном в дозе 60 мг в сутки язвы образуются у 47% леченных. Поражения наблюдаются вне зависимости от способа приема — через рот, парентерально или внутрисуставно.

Рентгенологическое изображение кортикостероидных язв лучше всего представлено французскими авторами и, в частности, Busson и сотр. По данным этих авторов, лекарственные язвы бывают нескольких типов:

1. Рентгенологическая картина напоминает картину обыкновенных спонтанных язв, однако отсутствуют косвенные признаки и деформация луковицы двенадцатиперстной кишки.

2. Иногда лекарственные язвы напоминают по форме «пробку от шампанского» — у них широкая основа и гигантские размеры. Очертания

язвы хорошо выражены. Кортикостероидные язвы часто больших размеров; они широкие, глубокие и иногда проникающего характера и приводят к прободению. Периульцерозного вала не наблюдается, стенка дна язвы мягкая. Складки слизистой расположены вертикально (не наблюдается настоящего лучеобразного расположения складок) и как бы проникают в нишу. В других случаях язвы маленькие, поверхностные и плоские и напоминают «запонку». Рентгенологически обычно эти язвы не замечают. Некоторые считают, что это начальная стадия язвы, впоследствие увеличивающейся.

3. Язвы в виде «фитиля» — узкие, глубокие. Это часто проникающие язвы, которые заканчиваются прободением.

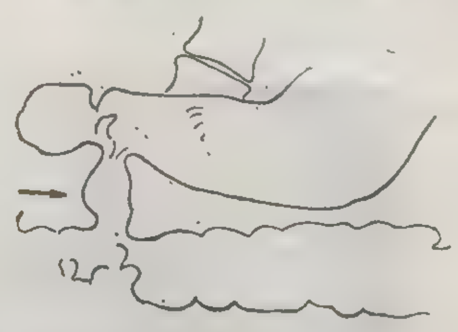
4. Множественные язвы — редко обнаруживаются рентгенологически. Исключительной редкостью является больной, описанный Busson, у которого было три язвы желудка: гигантская язва на нижней кривизне в виде «пробки от шампанского», вторая, маленькая и поверхностная, напоминающая «запонку», тоже расположенная на большой кривизне, и третья язва — на верхней кривизне поблизости от привратника в виде «фитиля».

5. Кортикостероидные язвы на нижней кривизне желудка нередко приводят к свищам с тощей кишкой или поперечной кишкой, что очень хорошо просматривается при рентгенологическом исследовании (рис. 18 а,б). В литературе имеются сообщения о 7 случаях гастро-колонного свища, образовавшегося в результате продолжительного лечения кортикостероидами (37).

После прекращения лечения кортикостероидами рентгенологически прослеживают быстрое исчезновение вызванных этим лечением язв и соответствующей клинической симптоматики; обычно язвы исчезают в течение 2—3 недель. Позже обнаруживают склероз и деформацию стенки на месте ниши. Рецидивы язвы на том же месте исключительно редки. По мнению некоторых авторов, если через два-три месяца после прекращения кортикостероидного лечения вызванная им язва не исчезнет, то следует думать о злокачественной язве. Busson и сотр. придерживаются противоположного мнения — иногда язвенная ниша задерживается надолго (в 60% случаев — на 5 месяцев и дольше).

По данным ряда авторов (72 и др.), у немногих больных нашли подтверждение описанных Busson своеобразных рентгенологических изображений, которые считаются характерными для кортикостероидных язв: ниши в виде «пробки от шампанского», «фитиля» или «запонки». Типичной считают значительную величину язвы (рис. 19 а, б), имеющей дивертикулоподобную форму. Иногда рентгенологическое изображение сильно напоминает изображение обычной язвы (70). Очень часто лекарственные язвы обнаруживаются лишь при вторичном рентгенологическом исследовании, так как при первом обычно обследуют тщательно главным образом малую кривизну желудка, привратник и луковицу двенадцатиперстной кишки. Большое значение в этом отношении имеет анализ, который направит исследование к целеустремленному осмотру и большой кривизны желудка.

Во многих случаях применения кортикостероидного лечения с развитием язвы желудка трудно решить, является ли это «оживление» существовавшей ранее язвы, или же это свежая язва. На лекарственную язву указывают большие размеры ниши, множественность язв, локализация на необычайном месте (часто в желудке), при том на нижней кри-



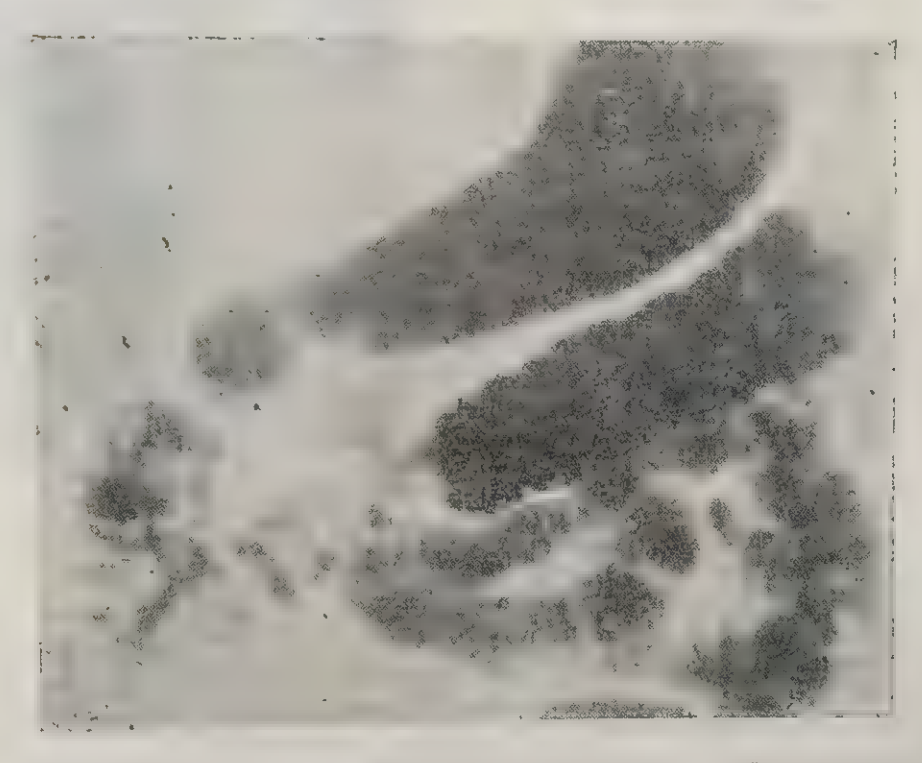


Рис. 18 *а, б*. При ирригоскопии с наполнением толстой кишки заполняется одновременно и желудок (по Cachin и сотр.).

визне), склонность к прободению и кровоизлияниям, слабо выраженная тенденция к фиброзированию и воспалительным реакциям. На основе одного лишь рентгенологического исследования трудно доказать этиологическую роль кортикостероидов в образовании язв желудка и двенадцатиперстной кишки. Подобные кортикостероидные изменения могут вызвать и другие лекарства (70). Прямые рентгенологические признаки обычно такие же, как и при классической язве. Непрямые рентгенологические симптомы не особенно хорошо выражены.

Лечение. Кортикостероидные язвы быстро исчезают после прекращения лечения кортикостероидами. По мнению Busson и сотр., кортикостероидные язвы не требуют классического противоязвенного лечения, но лечение противокислотными и антихолинергическими средствами ускоряет ликвидацию симптомов. Busson с успехом применяет Ebimar (4-sul-

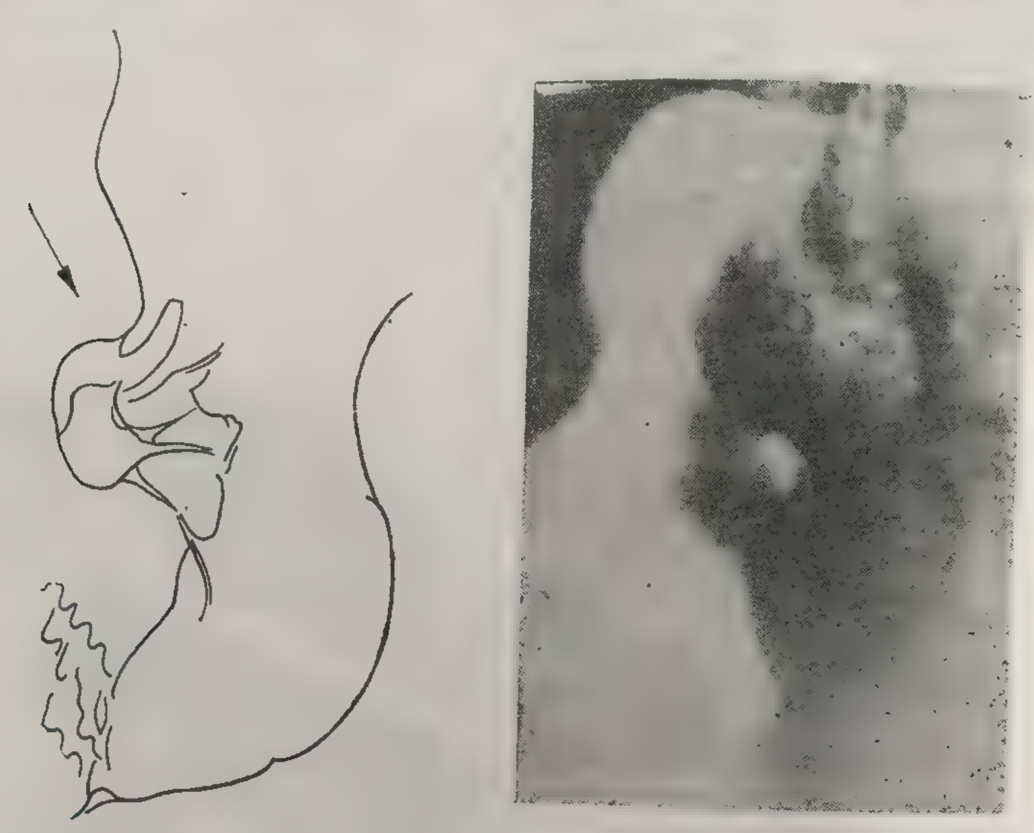


Рис. 19 *а, б.* Гигантская язва на нижней кривизне желудка после лечения кортикостероидными гормонами.

fate galactopyranox) в комбинации с гидроокисью алюминия (антисептическое и противокислотное средство), но лечение можно проводить с таким же успехом и остальными противоязвенными средствами. В данном случае самое важное это прекращение применения кортикостероидных препаратов (72). Однако, если лечение кортикостероидами имеет жизненно важное значение, достаточно снизить дозу и добавить противокислотных средств, что также обычно приводит к излечению язвы (47, 54). При данных в анамнезе о язве следует воздержаться от кортикостероидного лечения. Когда предпринимают продолжительное лечение кортикостероидами больных, у которых были заболевания пищеварительной системы, необходимо тщательно клинически и рентгенологически обследовать желудок и двенадцатиперстную кишку (70). Кортикостероиды могут ухудшить течение уже существовавшей хронической пептической язвы. Иногда приблизительно на 10-й день от начала лечения кортикостероидами вновь появляются боли. У одного больного наблюдалось прободение на 22-й день от начала лечения кортикостероидами. Не подлежит сомне

нию, что язвенная болезнь может рецидивировать в ходе лечения кортикостероидными препаратами (70).

Любое продолжительное лечение кортикостероидами (несколько недель) следует с профилактической целью комбинировать с противокислотными средствами. Кроме того, если в ходе лечения появятся жалобы со стороны верхней половины живота, даже при малейшем подозрении на лекарственную язву необходимо провести рентгенологическое обследование желудка (54).

Приведем случай нашего больного с кортикостероидной язвой:

И. Н. Т., и. б. 5646/1955 г., с 16-летнего возраста болел бронхиальной астмой, по поводу которой неоднократно лечился в различных больницах. Никогда у него не обнаруживали язвенной болезни. При рентгенологическом исследовании, проведенном с поступлением в клинику, установили данные хронического гастрита. В клинике начали лечение кортансилом (30 мг в сутки) и АКТГ (20 ЕД внутримышечно дважды в неделю). Через неделю после лечения появились боли в подложечной области, изжога и отрыжка. На 10-й день от начала кортикостероидного лечения при повторном рентгенологическом исследовании была обнаружена язва гигантских размеров на верхней кривизне желудка выше желудочного угла. Пришлось прекратить лечение и начать обычную противоязвенную терапию, в результате которой субъективные жалобы прекратились, язва уменьшилась в размерах и позже исчезла совсем.

Другие гормоны. Состояние больных, страдающих язвенной болезнью, во время беременности и менструальных циклов, улучшается. Известно, что у женщин в менопаузе язвы желудка учащаются. Малые дозы *эстрогенных гормонов* оказывают благоприятное действие на слизистую желудка, а большие дозы вредят. У подопытных животных синтетические эстрогены сравнительно часто вызывают токсические поражения при пероральном введении или парентерально (81). Половые гормоны не оказывают особого влияния на секрецию желудка. Тем не менее тестостерон, циклопентилпропионат и диэтилстильбэстрол облегчают развитие экспериментальной язвы (50).

В случаях гипогликемии и гиперинсулинизма желудочные язвы нередки (49). С другой стороны, исключительную редкость представляют язвенные осложнения при лечении инсулином. У подопытных животных инсулин вызывает эрозии в части желудка, граничащей с привратником.

Экстракты задней доли гипофиза не вызывают изменений слизистой пищеварительной системы. Большие дозы не дают эффекта в отношении желудочных функций.

Норадреналин вызывает у собак кровоизлияния и некротизирующий артериит (31). У подопытных животных паратгормон стимулирует желудочную секрецию. При гиперпаратиреоидизме наблюдаются гастритические симптомы и кровоизлияния в желудок. Hell обнаружил у 120 больных гиперпаратиреоидизмом язвы желудка и двенадцатиперстной кишки у 28,6% мужчин и 4,6% женщин.

Серотонин вызывает геморрагические эрозии и язвы желудка, обусловленные спазмом сосудов и ишемией (55, 74).

Противоревматические средства. Уже вскоре после введения в клиническую практику (1877) ацетилсалициловой кислоты (ацетизал, аспирин) стало известно о ее раздражающем эффекте на желудок — изжога, тяжесть, тошнота и рвота. Впервые в 1938 г. выяснилось, что она может вызвать и кровоизлияние в желудок. Ожив-

ленные дискуссии о побочном действии салицилатов начались после 1950 г.

Значительное применение аспирина выдвигает на передний план вопрос о его вредящем действии на желудок. Например, в США применение аспирина за 10-летний период (1956—1965) увеличилось с 4,5 до 9,2 тонн (3).

Поражения желудка аспирином доказать нетрудно (30). Muir и Cossar (1955) отмечают «кортизоноподобное» действие аспирина. Lambling и сотр. подчеркивают каустическое действие салицилатовых производных. Ульцерогенное действие ацетилсалициловой кислоты подтвердили Levrat и Lambert экспериментальными и клиническими исследованиями. Они вводили через рот 215 белым мышам в течение 20 дней салицилаты и обнаружили у 24% нормальную слизистую желудка, у 10% — гиперемический гастрит и у 66% — эрозии и изъязвления. При парентеральном введении нормальная слизистая была у 49,5%, гиперемический гастрит— у 22% и эрозии и изъязвления — у 28,5%.

Гистологические изменения расположены главным образом в слизистой — наблюдаются цитологические изменения в клетках желудочных желез.

Мнения относительно вредного действия салицилатов противоречивы. Ревматологи редко обнаруживают поражения желудка, вызванные противоревматическими средствами. Гастроэнтерологи же часто отмечают острые и хронические кровоизлияния в желудок и двенадцатиперстную кишку, гастритные и язвоподобные симптомы. Большие дозы и продолжительное лечение аспирином приводят к таким кровоизлияниям, причем иногда довольно тяжелым.

Салицилаты вызывают скрытые кровоизлияния в желудок и двенадцатиперстную кишку и анемии — говорят о «салициловой анемии» (18, 19). При помощи радиоактивного ^{51}Cr после принятия аспирина наблюдались скрытые кровоизлияния в 80% случаев. С калом теряется около 6,6—5 мл крови в сутки (в контрольной группе без приема аспирина — 1,2 мл) (7).

Применение аспирина в целлюлозных капсулах значительно снижает число кровоизлияний в желудок (95).

Имевшиеся уже язвенная болезнь, полипы и рак желудка обостряются при приеме салицилатов. Известны и прободения язв после применения салициловых препаратов (68).

По данным Kirsner, при приеме аспирина и салицилатов гастро-интестинальные осложнения (кровоизлияния) наблюдаются у 50—70% больных. Из 40 человек, принимавших аспирин за последние сутки, у 10 было желудочно-кишечное кровоизлияние. У 2 кровоизлияние повторилось при новом приеме аспирина. Alwarez и др. наблюдали у 55 из 103 больных пептической язвой желудочно-кишечные кровоизлияния после приема салицилатов за последние 72 часа.

Патогенез поражения желудка аспирином и салицилатами еще не выяснен. По всей вероятности, они оказывают местное химическое, корpозионное, токсическое, общегормональное и кортизоноподобное действие и понижают тканевую резистентность. Аспирин оказывает и прямое действие на слизистую желудка, вызывая поверхностные некрозы. Важную роль играют и аллергические реакции со стороны слизистой желудка.

Вокруг салициловой частицы гастроскопически наблюдаются гиперемия, отек и кровоизлияния в подслизистую, что указывает на аллергический характер этих изменений (79). При повторном принятии аспирина (даже спустя несколько лет) язва появляется вновь. Если не принимать аспирин в течение ряда лет, то не отмечается никаких жалоб со стороны желудка; аспириновые язвы излечиваются стойко (16).

Cawati при помощи гастроскопа обнаружил изменения в слизистой желудка после введения внутрь и внутривенно аспирина и салицилатов. Гистологически обнаруживают гиперемию, отек, некроз и воспалительные изменения (полинуклеарные лейкоциты) вокруг аспириновых частиц. Аспирин вызывает химическую коагуляцию слизи, понижая таким образом защитную способность слизистого барьера.

Мнения относительно влияния салицилатов на секрецию желудка противоречивы. По наблюдениям Schudorf, у здоровых людей салицилаты повышают секрецию желудка. Kirsner отметил увеличение кислотности содержимого желудка после приема даже малых доз салициловых препаратов, в особенности у больных язвенной болезнью. Этому действию на желудочную секрецию и приписывают изъязвляющий эффект аспирина и салицилатов. Schucider также отмечает стимуляцию желудочной секреции салициловыми препаратами. Lurat и Lambert доказывают стимулирующее действие аспирина на желудочную секрецию у людей. Lynch, Shaw и Milton находят, что аспирин угнетает желудочную секрецию. При продолжительном лечении аспирином наступает понижение нейтральных мукополисахаридов, мукопротеинов, в частности фукозы и гексозаминов в желудочном соке, в то время как в обмене гистамина, в экскреции 17-кетостероидов и кислотности желудочного сока достоверных изменений не наблюдается (100, 102, 107).

Ослабление слизистого барьера приводит к возникновению множества поражений. В преддверии привратника образование слизи чаще и в большей мере угнетается, чем в области дна желудка; по сравнению с аспирином индометацин сильнее подавляет слизеобразование (107). Эти препараты действуют и на моторику желудка. Давно известно, что салициловые препараты могут вызвать рвоту.

Стимуляцию желудочной секреции и образование язв при парентеральном введении салицилатов некоторые объясняют воздействием через гипоталамус; другие подозревают наличие кортикотропного влияния, а третьи указывают на роль гипофизо-надпочечниковой системы. Мнения об осуществлении эффекта аспирина и салицилатов посредством гипоталамуса, задней доли гипофиза и коры надпочечников до сих пор доказать не удалось (64). Салицилаты и аспирин вызывают повышение содержания 17-кетостероидов в моче и кортизона и гидрокортизона в плазме крови (23).

Интимный механизм действия аспирина и салицилатов следует искать вне эндокринной системы. Доказано, что при введении больших доз салицилатов понижается протромбин у 84—96% леченных, нарушаются процессы свертывания крови, и это может вызвать кровоизлияние язвы желудка или двенадцатиперстной кишки. В данном случае это объясняется токсическим действием и нарушением синтеза протромбина. По мнению Kreutz и сотр., салицилаты обладают кумариноподобным действием. При продолжительном приеме они приводят и к снижению содержания вит. С и к повышению проницаемости сосудистой стенки.

По всей вероятности, аспирин и салицилаты понижают резистентность тканей путем нарушения клеточного обмена, понижения и изменения состава слизистой секреции, воздействия на сосуды и освобождения активных биогенных аминов: серотонина, гистамина и катехоламина (35).

Аспирин и индометацин (новый болеутоляющий, и противовоспалительный препарат, в 10 раз более мощный, чем бутадион и в 4 раза — чем гидрокортизон) при продолжительном применении (2—4 месяца) угнетают образование слизи в поверхностном эпителии, главным образом в части желудка, пограничной с привратником (индометацин и на дне желудка) (17).

Существуют и другие мнения. Некоторые авторы не наблюдали понижения уровня протромбина во время кровоизлияний, вызванных приемом аспирина и салицилатов (62).

Клиническая картина при аспириновых и салициловых поражениях желудка сравнительно бедна, моносимптоматична, осложнения неожиданные и часто тяжелые. Язвы часто локализованы в желудке, причем в наиболее низко расположенной части нижней кривизны (ближе к привратнику).

Кроме того, наблюдаются и разнообразные поражения типа язвенного гастрита до истинных язв.

Лечение консервативное. Важнейшей мерой является прекращение приема вредно действующего лекарства и проведение обычной противоязвенной терапии.

Одинаково часто наблюдаются поражения аспирином в таблетках и в растворе (3). Парентеральное применение приводит к менее значительным потерям крови с калом. Прием лекарства с пищей оказывает менее вредное действие, чем натощак. Кальций и вит. C оказывают предохраняющий эффект и уменьшают поражения слизистой желудка.

Приведем несколько наблюдавшихся нами случаев поражения желудка, наступивших после приема аспирина.

Н. М. К-ва, 38 лет, и. б. 9558/1966 г. Поступила в клинику с активным ревматическим полиартритом, никогда не жаловалась на желудок. Рентгеноскопия желудка и двенадцатиперстной кишки при поступлении — без особенностей. Было проведено одновременное лечение аспирином (5 г в сутки), кортансилом (30 мг в сутки) и анальгином в течение 20 дней. В результате лечения ревматические симптомы изчезли и лабораторные данные пришли к норме, но на 9-й день от начала противоревматического лечения больная начала жаловаться на изжогу, отрыжку и тяжесть в подложечной области. При повторном рентгенологическом исследовании была обнаружена ниша на задней стенке луковицы двенадцатиперстной кишки. Язва появилась несмотря на одновременный прием с противоревматическим лечением 6 таблеток вит. C в сутки и висмутового молока.

В. Д. Т-ва, 41 год., и. б. 5450/1967 г. Уже 10 лет жалуется на боли, изжогу, отрыжку, обостряющиеся весной. Ряд лет она принимала аспирин от головной боли. Рентгенологически и гастроскопически была обнаружена язва диаметром 1 см на малой кривизне выше желудочного угла, обусловленная, по всей вероятности, продолжительным приемом аспирина.

Интересны наблюдения над братом и сестрой, получавших кровоизлияния после приема аспирина. У Б. И. в анамнезе — многолетняя язва двенадцатиперстной кишки. В 1949 г. по поводу простуды он принял 2 таблетки аспирина с чаем, после чего вскоре получил очень тяжелые гематемез и мелену. В 1960 г. снова по поводу простуды он принял 2 таблетки аспирина и вновь получил обильный гематемез, от которого его с трудом спасли переливанием массивных количеств крови. Больше никогда кровоизлияний у него не было. В данном случае не подлежит сомнению, что кровоизлияния обусловлены сильно повышенной чувствительностью желудка к аспирину. Сестра

больного также долгие годы страдала язвенной болезнью. И у нее через несколько часов после приема аспирина наступил впервые тяжелый гематемез и мелена. Несмотря на многолетнюю язвенную болезнь у них никогда не было кровоизлияния в желудок или двенадцатиперстную кишку, кроме как после приема аспирина.

Быть может, это семейная повышенная чувствительность к аспирину. В последнее время все больше и больше говорят о наследственных аномалиях в обмене веществ при семейном аллергическом диатезе, о генетически обусловленной индивидуальной и групповой непереносимости лекарств (15).

Из поражений желудка, вызванных бутазолидином, чаще всего наблюдается гастрит. Возможен переход эрозивного гастрита в язву. Вскоре после введения бутазолидина в клиническую практику было обнаружено его изъязвляющее действие. Поражения наступают чаще всего между 7-м и 60-м днем от начала лечения; однако язвы могут возникнуть уже на 1-й до 4-го дня от начала применения, но чаще всего это бывает после 2—3-недельного лечения.

Бутазолидин может вызвать эрозивный гастрит и гигантские язвы. Наблюдались и случаи реактивирования бутазолидином старых язв желудка и двенадцатиперстной кишки, кровоизлияния из старой язвы желудка или вследствие возникновения геморрагического гастрита (84). Лекарство может также вызвать прободение старой или новообразовавшейся язвы (27).

Наблюдалось и возникновение язв желудка через несколько дней после прекращения лечения бутазолидином.

Частота обусловленных бутазолидином язв неодинакова по данным различных авторов: 1—2% (29); по Kern и сотр. — 7,2%; по мнению других авторов — 15%. Leonards сообщает о 1526 больных, леченных бутазолидином, из которых у 13 были массивные кровоизлияния и у 17 — язвы. При продолжительном лечении очень часто обнаруживают скрытые кровоизлияния. Из 3934 больных, леченных бутазолидином, Mauer обнаружил всего 424 с жалобами со стороны желудочно-кишечного тракта, а у 40 — язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Свежие язвы чаще возникают в желудке, а реактивирование старых язв наблюдается чаще в двенадцатиперстной кишке (что соответствует большей частоте локализации обыкновенных язв).

Часто причина кровоизлияний кроется в поражении слизистой желудка. Прободения при бутазолидиновых язвах встречаются реже по сравнению с кортикостероидными. Кровоизлияния и прободения при бутазолидиновых язвах устанавливаются чаще, чем при обыкновенных язвах (54).

Причины возникновения бутазолидиновых язв еще не выяснены. Существует много теорий. Pietsch отмечает следующие более важные патогенетические моменты: 1. Воздействие посредством гипофиз—кора надпочечников — вегетативная нервная система. 2. Местное химическое токсическое поражение слизистой желудка. 3. Посредством нарушения желудочной секреции. 4. Посредством аллергических реакций. Экспериментальные исследования Aron и сотр. показали, что поражения желудка бутазолидином зависят от дозы и экспериментальных условий. У больных цингой бутазолидин гораздо легче поражает слизистую желудка — отмечается множество острых изъязвлений. При совместном с лекарством

введении вит. С слизистая желудка гораздо устойчивее по отношению к действию бутазолидина.

Первоначальные воззрения о действии бутазолидина посредством коры надпочечников впоследствие были отвергнуты: у адреналэктомированных крыс бутазолидин одинаково часто вызывает язвы, как у крыс контрольной группы (21). Rechenberg установил, что бутазолидин вызывает поражения гипоталамуса в области третьего желудочка одновременно с появлением эрозий и язв в слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки. Таким образом внимание сосредотачивается на патогенезе бутазолидиновых язв, связанном с центральной нервной системой.

Bonifils и сотр. отметили избирательное поражение пристеночных клеток желудочных желез бутазолидином. Как в отношении других лекарственных язв, и здесь предполагают в качестве причины возникновения бутазолидиновых язв снижение резистентности ткани (92). Большинство авторов принимает прямое токсическое поражение слизистой желудка бутазолидином — в первую очередь, поражениям подвергаются главные и пристеночные клетки желудочных желез, а позже и поверхностный слизистый эпителий (20).

Бутазолидин одинаково часто приводит к поражениям желудка (эрозивный гастрит или язвы) при приеме через рот, при парентеральном и ректальном применении (77).

Некоторыми авторами установлено выделение бутазолидина через слизистую желудка при внутривенном введении (80); другие авторы оспаривают такую возможность (29).

Имеются различные мнения относительно влияния бутазолидина на желудочную секрецию. У опытных животных (крыс) бутазолидин угнетает образование соляной кислоты, по всей вероятности, вследствие вызываемого им диффузного язвенного гастрита. По наблюдениям Demling и Рысс (12), он стимулирует секрецию желудочного сока и соляной кислоты, оказывая таким образом ульцерогенное действие. Такие же результаты получил и Kirsner у людей. Бутазолидин стимулирует желудочную секрецию и у ваготомированных животных. Тяжелые поражения слизистой желудка, по-видимому, приводят к понижению желудочной секреции. Применение аспирина приводит к поражению слизистого барьера и поверхностного эпителия, что характеризуется перераспределением и исчезновением ДНК из центра ядер, исчезновением РНК перинуклеарно и SH из базальной мембраны (107). Наблюдаются дистрофические изменения в поверхностном эпителии и нарушение слизеобразования. Под влиянием аспирина усиленно слущивается поверхностный эпителий, но язвы не возникают ввиду ускоренной регенерации; однако в ряде случаев наблюдаются эрозии и рецидивы зарубцевавшейся язвы. Позже наступают нарушения физиологической регенерации эпителия и микрокровообращения в слизистой желудка (107). Наступление эпителизации слизистой желудка приводит к усиленной резорбции аспирина, что причиняет острые поражения эпителия (107).

Под влиянием бутадиона в желудочном соке снижается концентрация фукозы и гексозы в базальной и в стимулированной желудочной секреции (103, 107).

Аллергическое происхождение желудочных поражений при лечении бутазолидином можно было бы принять, если бы удалось установить и

другие аллергические проявления. Желудочная аллергия может перейти от эрозивного гастрита в множественные язвы желудка.

Указывают и на нарушения в нервной системе в качестве причин возникновения язвы желудка при применении бутазолидина.

Большое значение для проявления токсического эффекта бутазолидина имеет предварительное состояние организма больного. У больных ревматизмом существует предрасположение к возникновению язвенных поражений желудка (42).

Кровоизлияния в желудок и двенадцатиперстную кишку могут быть обусловлены еще нарушениями в свертывании крови, повышенным фибринолизом и одновременным поражением кроветворной системы (85).

С профилактической целью следует избегать лечения бутазолидином больных с данными в анамнезе на перенесенную язву или же его не следует проводить в течение долгого времени, давая вместе с тем противокислотные средства (препараты висмута) (111). Для ослабления побочных явлений при приеме бутазолидина некоторые авторы дают таблетки бутазолидина в оболочке из гидроксида алюминия и трисиликата магния, которая полностью растворяется и освобождает содержимое в тонком кишечнике (108, 111).

По данным Aron, вит. С содействует уменьшению ульцерогенного действия бутазолидина.

Атофан вызывает тяжелый эрозивный гастрит, язвы желудка и кровоизлияния. Известно, что в слизистой желудка образуется глюкуроновая кислота, играющая детоксицирующую роль. Атофан угнетает синтез глюкуроновой кислоты, образование желудочной слизи, с одной стороны, а, с другой — стимулирует продукцию соляной кислоты и пепсина, чем и объясняется его ульцерогенный эффект. После прекращения лечения атофаном наступает быстрое выздоровление; после ваготомии наблюдается ухудшение состояния. Атофан повышает содержание гистамина в слизистой желудка, уменьшает защитную способность слизистого барьера и увеличивает экскрецию глюкуроновой кислоты с мочой.

У подопытных животных атофан в зависимости от дозы вызывает острые и хронические язвы. У собак в 85% случаев он причиняет язвы двенадцатиперстной кишки. Чаще всего язвы расположены на верхней кривизне, редко в двенадцатиперстной кишке и в 35% — множественные (87).

Алкалоиды Rauwolfia serpentina (Reserpin), хотя и реже по сравнению с аспирином и бутазолидином, обусловливают возникновение язв желудка и двенадцатиперстной кишки и кровоизлияний. Они могут реактивировать, обострить и усложнить уже существовавшую язву (75). Они могут вызвать кровоизлияния в желудок и двенадцатиперстную кишку и без образования язвы (59). Действие резерпина начинается через 30 мин. и длится не менее 4 часов. При внутривенном впрыскивании наступает стимуляция желудочной секреции после латентного периода 30—60 мин. (75). Внутривенное введение сильнее возбуждает желудочную секрецию по сравнению с введением через рот. При дозе 0,25 мг резерпина 4 раза в сутки наблюдается возбуждение желудочной секреции, но при дозе 1—2,5 мг, введенной внутривенно, наступает возбуждение, более сильное по сравнению с наблюдающимся при стимулировании секреции гистамином. Один мг резерпина внутривенно повышает концентрацию соляной

кислоты в желудочном соке как у здоровых, так и у больных язвой желудка (54).

У людей резерпин не изменяет ни основной желудочной секреции, ни секреции при стимуляции инсулином и гистамином (4, 75).

После введения 5 мг внутривенно и 2 мг через рот у больного хореей Гентингтона наблюдались боли в подложечной области и кровавая рвота (46). Levrat и Lambert у 41 больного после лечения резерпином обнаружили у 14 язвы желудка и двенадцатиперстной кишки.

Резерпиновые язвы чаще расположены в двенадцатиперстной кишке; встречаются чаще у людей в возрасте преимущественно от 17 до 34 лет, преобладают у мужчин. Симптомы язвы наступают в период от 3-го дня с начала лечения до 12-го месяца (75). Течение резерпиновых язв чаще бывает острым и подострым и кровоточат они гораздо чаще обыкновенных. Кровоизлияния возникают между 24-м и 48-м часом с момента введения лекарства.

Согласно наблюдениям Mainguet и сотр., резерпин вызывает два типа поражений желудка: 1) геморрагические язвы; 2) приблизительно на 10-й день наблюдаются гиперпластические изменения слизистой желудка.

У собак после введения 1 мг резерпина в сутки спустя 6 дней образуются у 50% язвы желудка. Введение резерпина ухудшает течение язв желудка, полученных при наложении лигатуры на привратник.

Возбуждающее действие резерпина по отношению к желудочной секреции имеет большое значение для возникновения язв желудка и двенадцатиперстной кишки. У людей стимулирующий эффект резерпина в отношении желудочной секреции не угнетается холинолитиками, антигистаминовыми препаратами и ваготомией, а это указывает на то, что он действует гуморальным путем. По-видимому, резерпин действует и непосредственно на слизистую желудка или вызывает образование серотонина, гистамина и активирует гипофизо-надпочечниковую систему. Предполагают, что резерпин «вытряхивает» серотонин из его депо в кишечной стенке, тромбоцитах и мозге (99). Benditt и сотр. установили, что резерпин освобождает 80% серотонина, скопившегося в желудочно-кишечном тракте. Роль блуждающего нерва незначительна; после перерезки блуждающих нервов в секреции желудка не наступает значительных изменений.

У подопытных животных соли висмута и кормление молоком оказывают некоторое предохраняющее действие.

Секреторное действие резерпина стимулирует и ингибиторы моноаминоксидазы.

Некоторые французские авторы обратили внимание на непосредственное ульцерогенное действие резерпина путем изменения моторики желудка и вызывания вазомоторных сосудистых нарушений в слизистой желудка.

При введении больших доз внутривенно резерпин уменьшает кровоснабжение слизистой желудка, а таким образом уменьшает ее резистентность в отношении пептического действия желудочного сока. Он вызывает расширение сосудов, застой и отек слизистой желудка.

Точный механизм возникновения резерпиновых язв желудка и двенадцатиперстной кишки остается невыясненным. Резерпин оказывает холиномиметический эффект, стимулирует кору надпочечников и желудочную секрецию, вызывает изменения в сосудах желудка, освобож-

дает серотонин и тканевые биогенные амины (гистамин, катехоламин и др.).

Если не превышать разовую дозу 0,1 мг и суточную дозу 1 мг, по-видимому, резерпин реже вызывает образование язв желудка и двенадцатиперстной кишки (54). При понижении дозы с 1 мг до 0,30 мг побочные явления наблюдаются значительно реже (77).

Приведем наблюдавшийся нами случай резерпиновой язвы желудка.

Б. И. П., 55 лет, и. з. 1935/1966 г. В связи с желудочно-дуоденальным кровоизлиянием в 1963 г. была произведена лапаротомия, но обнаружили только данные гастрита. В 1964 г. жаловался на тяжесть в подложечной области и гематемез, а весной 1965 г. получил мелену. Уже 15 лет у него повышено артериальное давление, в связи с чем в течение последних трех лет принимал без перерыва резерпин. Все лабораторные анализы в норме. Рентгенологически в области antrum выше привратника на нижней кривизне обнаружили депо контрастного вещества с воспалительным валом и сходящимися в нише складками слизистой. Гастроскопически в той же области обнаружена круглая язва с резкими очертаниями — язва желудка. В связи с нехарактерным течением и локализацией было решено, что это резерпиновая язва, которая привела несколько раз к кровоизлияниям и лапаротомии. Прекратили давать резерпин и провели обычную противоязвенную терапию; спустя две недели язвенная ниша исчезла. До настоящего времени (5 лет) после проведенного лечения не было больше симптомов со стороны желудка и кровоизлияний.

Сульфаниламиды. Тяжелые осложнения в связи с приемом сульфаниламидов наблюдались в период 1934—1945 гг. Новые сульфаниламидные препараты гораздо реже дают осложнения. Путем контактного поражения слизистой желудка сульфаниламиды вызывают эрозивный гастрит и кровоизлияния.

Клинически нарушения со стороны желудка выражаются в тяжести, болях, тошноте и рвоте, отсутствии аппетита, или наблюдаемая картина напоминает течение острого, подострого или хронического гастрита.

Локальное возбуждающее действие сульфаниламидов на слизистую желудка не подлежит сомнению (54, 94).

С а л а з о п и р и н в высоких дозах вызывает жалобы со стороны желудка у 10% леченных (54).

Из *антибиотиков* особенно т е т р а ц и к л и н и а у р е о м и ц и н (реже эритромицин) путем прямого действия на слизистую желудка могут вызвать эрозивный и катаральный гастрит и кровоизлияния. При применении антибиотиков наблюдается краснота и отек слизистой желудка (66). У 40% леченных больных замечены жжение, тошнота и рвота, тяжесть, а у 90% обнаруживают гастрит (73). Такие поражения наступают независимо от способа применения — через рот или парентерально, но чаще наблюдаются изменения при приеме через рот.

Антибиотики действуют на желудок в качестве токсических веществ или аллергенов. Иногда язвенные изменения сопровождаются кровоизлияниями, которые могут привести к острой анемии вследствие кровоизлияний. Изъязвления в слизистой желудка могут быть единичными или множественными; они протекают асимптоматично и обнаруживаются лишь при гастроскопии. Описано много случаев изъязвлений, вызванных антибиотиками. Язвенный гастрит может появиться уже в первые дни лечения антибиотиками или спустя месяцы бессимптомного течения.

Антибиотики могут вызвать и обострение уже существующей язвенной болезни. Kleitsch сообщает о смертельных кровоизлияниях вслед-

ствие язвы диаметром 3 см и глубиной 1 см, обострившейся по причине применения антибиотиков.

Введение с предохранительной целью витаминов одновременно с антибиотиками результатов не дает (66).

Микотические заболевания желудка в результате применения антибиотиков наблюдаются исключительно редко.

Туберкулостатики. Стрептомицин может вызвать общие симптомы со стороны желудка, такие, как тошнота, боли в желудке, запор. ПАСК может привести к хроническому гиперацидному гастриту или к язве желудка и двенадцатиперстной кишки (78).

Другие лекарства. Наряду с так называемыми ульцерогенными лекарствами есть множество таких, которые вызывают верхний брюшной диспептический синдром, выраженный в тяжести, тошноте, рвоте и отсутствии аппетита. В отношении многих из этих лекарств трудно решить, является ли их возбуждающее действие прямым (путем контакта) или же гематогенным. По-видимому, часто включаются оба механизма. Непереносимость лекарства со стороны желудка зависит от дозы, продолжительности лечения и индивидуальной чувствительности больного. Существовавший прежде гастрит благоприятствует возникновению лекарственной непереносимости.

Антикоагулянты могут вызвать тяжесть, тошноту, рвоту и отсутствие аппетита. Особенно опасны массивные желудочно-дуоденальные кровоизлияния, вызываемые антикоагулянтами. При применении гепарина смертельные кровоизлияния наблюдаются меньше чем в 1% случаев (25). Экспериментально у 25% морских свинок при одновременном введении дикумарола и АКТГ получились смертельные кровоизлияния (33). При сочетании кумарина с антибиотиками получаются нарушения синтеза вит. К и кровоизлияния. При сочетании антикоагулянтов с бутапирином или антибиотиками широкого спектра (хлорамфеникол, хлортетрациклин, неомицин, бацитрацин) наблюдается чувствительное понижение концентрации протромбина и фактора IX и кровоизлияния. О язвенных поражениях при применении антикоагулянтов сообщений нет. Кровоизлияния при применении антикоагулянтов обусловлены также и токсическим поражением сосудов, и повышенной проницаемостью их стенок. Антикоагулянты могут причинить кровоизлияние в стенку желудочно-кишечного тракта и в брюшную полость.

Кровоизлияния в желудок или двенадцатиперстную кишку при применении антикоагулянтов можно объяснить также наличием ранее существовавшего органического заболевания желудка (язва, рак, варикозное расширение вен и др.).

Из *противодиабетических средств* желудочные расстройства могут вызвать хлорпропамид и толбутамид (54).

Весьма часто непереносимость со стороны желудка можно обнаружить при лечении *цитостатиками.* У 20—50% леченных наблюдается тошнота, рвота и отсутствие аппетита. При лечении Dichloren (Nitrogen-mustard) спустя 2—3 недели после начала лечения по причине возникновения тромбоцитопении могут появиться кровоизлияния в желудок (54).

Нет цитостатика без побочного действия. Побочные явления имеют комплексный характер, в значительной мере зависят от дозы и продолжительности лечения. Возникают как при пероральном, так и при парен-

теральном применении. Видимые изменения в желудке можно обнаружить уже в первые 24 часа, в течение первой недели и даже после прекращения лечения. Цитостатики медленно поражают эпителий желудка. Степень поражения зависит от дозы и продолжительности лечения. Большие дозы вызывают тяжелый гастрит, иногда — язвенный гастрит (97).

Антиметаболиты могут привести к изъязвлению желудка и двенадцатиперстной кишки, к кровоизлияниям и прободениям (83). Подобные изменения причиняет и санамицин. 6-меркаптопурин и аминоптерин вызывают характерные изменения желудка — слизистая желудка бледная, складки стираются, в подслизистой и мускулатуре обнаруживают гиалиновую дегенерацию (82). При приеме больших доз цитостатиков наступают тяжелые поражения клеток в криптах желез: цитолиз, клеточные некрозы, вакуолизация клеток и десквамация покровного эпителия слизистой.

Цитостатики и антиметаболиты вызывают точечные эрозии и инфаркты в слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, подобные эрозиям при лечении кортикостероидами (103, 107).

Электронномикроскопически наблюдаются обеднение микроворсинок, фрагментация и набухание митохондриев, частичные изменения в аппарате Гольджи и эндоплазматическом ретикулуме. Поражения желудка цитостатиками протекают дискретно; после прекращения лечения они спонтанно излечиваются (82).

Тиреостатики при обычных дозах менее чем в 2% случаях дают побочные явления, зависящие в значительной мере от дозы и продолжительности лечения. Применение лекарств этой группы вызывает общие симптомы со стороны желудка: тошноту, рвоту и поносы.

Противомалярийные средства (хинин, атебрин и др.) также могут вызвать поражения желудка. В 1958 г. мы могли наблюдать в НР Вьетнам (Ханой) 18-летнего солдата, получившего тяжелые аллергические реакции после приема хинина по поводу обнаруженной у него малярии — через несколько часов после приема лекарства на коже у него появилась сыпь (крапивница); он жаловался на изжогу, боли в подложечной области, гематемез и мелену, потребовавшие переливания крови. Гастроскопически удалось установить язвенный гастрит.

В данном случае кроме повышенной чувствительности кожи имела место и аллергия к хинину со стороны желудка.

Препараты наперстянки также вызывают поражения желудка. Их патогенез до сих пор еще не выяснен. При гастроскопическом исследовании Gutzeit установил наличие гиперемии и отека. Поскольку у больных, получающих наперстянку, развивается и застойный гастрит, трудно решить, в какой степени наблюдаемые изменения обусловлены препаратом наперстянки. Иногда симптомы со стороны желудка могут наступить непосредственно после приема препарата, а это показывает, что локальный фактор, несомненно, играет некоторую роль.

Морфин и его производные вызывают симптомы со стороны желудка (тошнота, рвота и др.), воздействуя непосредственно на головной мозг и меняя тонус и перистальтику желудка и двенадцатиперстной кишки. Кроме того, морфин вызывает освобождение гистамина, повышая таким образом кислотность желудочного сока. У кошек с парентеральным при-

менением морфина возникают диссеминированные геморрагические эрозии и капиллярные тромбозы.

Гистамин стимулирует желудочную секрецию, действуя непосредственно на пристеночные клетки, усиливает ульцерогенные процессы и может вызвать прободение. Он способствует понижению кровоснабжения слизистой желудка и образованию язв желудка и двенадцатиперстной кишки. Гистамин имеет особенно сильный ульцерогенный эффект в комбинации с АКТГ.

В обычных дозах кофеин вряд ли вызывает язвы и язвенные кровоизлияния. Однако он сильно стимулирует желудочную секрецию, повышает кислотность и способствует образованию пепсина у больных язвенной болезнью. Кофеин стимулирует желудочную секрецию путем непосредственного действия на пристеночные клетки, снижает устойчивость слизистой желудка; он является синергистом гистамина и удлиняет его секреторное действие. Кофеин вызывает застой в сосудах слизистой, что облегчает пептическое действие желудочного сока (12). В опыте при стресс-язвах у крыс напитки, содержащие кофе, замедляют рубцевание язв по сравнению с крысами контрольной группы (109).

У больных язвенной болезнью, потребляющих много кофе, может реактивироваться существующая уже язва. По наблюдениям Roth, большие дозы и частое потребление кофе могут оказать ульцерогенное действие. Чай также возбуждает желудочную секрецию.

Экспериментально адреналин, питресин, ацетилхолин, пилокарпин и серотонин могут вызвать поверхностные эрозии и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки.

Холинолитики понижают тонус и перистальтику, замедляя эвакуацию содержимого желудка. Этот механизм может привести к проявлению латентного стеноза привратника.

Поражения и жалобы со стороны желудка могут вызвать и следующие лекарства: препараты железа, фурадантин, ипрониазид (марсилид), слабительные средства, хлоралгидрат и пр.

Особого внимания заслуживают поражения желудка при *лекарственных гиперкальциемиях*. Чаще всего они наступают при лечении высокими дозами вит. D артритов, псориаза, туберкулеза и саркоидоза. Чаще они встречаются у детей в связи с широким распространением лечения рахита вит. D. Значение здесь имеет не только доза, но и чувствительность больного к вит. D. Некоторые больные хорошо переносят суточную дозу 400 000 ЕД, другие получают гиперкальциемию после нескольких недель лечения вит. D в дозе 50 000 ЕД в сутки.

Основные жалобы при гиперкальциемии вследствие передозировки вит. D заключаются в следующем: рвота, запор, похудание, полиурия и полидипсия (96). Особенно характерны последние два симптома. Часто наблюдаются желудочно-дуоденальные язвы при гиперкальциемии (вследствие передозировки вит. D и гиперпаратиреоидизма) — у 9—24% больных. Токсические дозы вит. D и паратгормона вызывают гиперемию, геморрагии и язвы желудка. Гиперкальциемия обусловливает гиперплазию главных и пристеночных клеток в желудочных железах, что приводит к повышению кислотности и усиленному образованию пепсина. Эти язвы не поддаются обычному противоязвенному лечению и быстро исчезают после оперативного удаления аденомы околощитовидных желез и прекращения лечения вит. D.

В заключение следует подчеркнуть, что специфических лекарственных поражений желудка не существует. Вызванные лекарственными средствами патологические картины не являются характерными для определенного лекарства — различные лекарства вызывают сходную патогистологическую и клиническую картину.

В течение последних лет нами наблюдались 27 больных с лекарственными поражениями желудка — 16 женщин и 11 мужчин в возрасте от 16 до 76 лет (81% — старше 40 лет). Основные заболевания, обусловившие необходимость лекарственного лечения, распределяются следующим образом: легочные (туберкулез, бронхопневмония и бронхиальная астма) — 5 больных, гипертоническая болезнь — 8, ревматизм — 6 больных, цирроз печени — 3, сахарный диабет — 1 и невроз — 4 больных. Девять больных лечили ацетизалом, 5 — кортизоновыми препаратами, 6 — резерпином, 3 — бутапирином, 2 — антибиотиками и по одному — диабецидом, ПАСК и дизепином. Продолжительность проведенного лечения различными лекарствами — от нескольких дней до трех лет (продолжительным было лечение резерпином и ацетизалом). Разовые дозы применявшихся лекарств были средними и низкими. Осложнения возникали спустя 7 часов до 10—15—20 дней от начала лечения (у двух больных — после прекращения лечения).

Наблюдавшиеся осложнения приведены в табл. 1.

У 24 больных наблюдалась язва желудка, у 3 — двенадцатиперстной кишки, у $^1/_3$ больных — кровотечения в желудок (у 1 — гематемез, а у остальных — мелена).

Таблица 1

Лекарственные поражения желудка

Вид поражения	Применявшиеся лекарства				
	аспирин	кортизон	резерпин	бутазолидин	антибиотики, ПАСК, диабецид
Язва желудка	7	3	6	3	5
Язва двенадцатиперстной кишки	2	1	—	—	—
Хронический гастрит (суперфициальный и атрофический)	1	—	1	1	3
Кровотечения	3	2	2	2	—

Клинически лекарственные язвы выражались в спонтанной и пальпаторной боли в подложечной области (у 89% больных), у $^1/_3$ больных с тяжестью, изжогой, рвотой и потерей веса. Лабораторными исследованиями были установлены наличие гипохромной и постгеморрагической анемии у 42% леченных и слабое и среднее ускорение оседания эритроцитов — у 80%. В остальных лабораторных анализах характерных нарушений отмечено не было.

Обнаруженные язвы желудка имели следующее расположение: чаще всего на вертикальной части верхней кривизны желудка (выше желудоч-

чего угла) — у 18 больных, в области привратника — у 2, на нижней кривизне желудка — у 4 и в двенадцатиперстной кишке — у 3. Язвы желудка часто бывали больших размеров (более 2 см в поперечнике), в связи с чем у двух больных возникли подозрения на рак, отвергнутые при гастроскопическом исследовании. Желудочная секреция и кислотность чаще всего были в норме или несколько снижены.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоречки, Ал. В сб.: Шеста научна конференция на хирурзите от Софийски окръг. С., Мед. и физк., 1964, 15—19. — 2. Браилски, Хр. Хронични гастрити, С., Мед. и физк., 1971, 301. — 3. Василенко, В. Х., Г. В. Цодиков. Клин. мед., 1970, 6, 18—25. — 4. Геллер, Л. И. Клин. мед., 1967, 8, 20—25. — 5. Грегор, О. Клин. мед., 1959, 2, 51. — 6. Данович, Ф. М., Е. М. Гонобоблев. Клин. мед., 3, 124—136. — 7. Дибижева, Г. В. Клин. мед., 1970, 10, 65—68. — 8. Жук, Е. А., В. И. Полянский. В: Актуальные вопросы гастроэнтерологии. Москва, тип. НИИМАШ, 1972, 5, 37—44. — 9. Йдельсон, Л. И. Тер. арх., 1958, 2, 52. — 10. Коларски, В. Съвр. мед., 1, 42—44. — 11. Минушкин, О. Н., Г. В. Цодиков, Н. В. Щербакова. В: Актуальные вопросы гастроэнтерологии, Москва, тип. НИИМАШ, 1972, 5, 126—138. — 12. Рысс, С. М., Е. С. Рысс. Язвенная болезнь, Л., Медицина, 1968, 294. — 13. Рысс, Е. С. Клин. мед., 1962, 8, 10. — 14. Софиева, И. З. Тер. арх., 1961, 5, 65. — 15. Тареев, Е. М. Клин. мед., 1968, 9, 3—11. — 16. Ташев, Т. и др. Болезни желудка, кишечника и брюшины, С., Мед. и физк., 1964, 783. — 17. Цодиков, Г. В., Ю. П. Толмачев, Л. Н. Денисов. В: Актуальные вопросы гастроэнтерологии. М., тип. НИИМАШ, 1972, № 5, 119—126. — 18. Чеботарева, В. М. Клин. мед., 1968, 2, 127—129. — 19. Alvarez, A. S. Lancet, 2, 1958, 920—925. — 20. Aron, E. Arch. Mal. Appar. Digest., 44, 1954, 453.

21. Aron, E. Arch. Mal. Appar. Digest., 45, 1956, 469—505. — 22. Benton, B. F. Amer. J. Surg., 25, 1959, 482—485. — 23. Baylis, R. J. S. Lancet, 1, 1954, 1010. — 24. Benditt, E. P. Amer. J. Path., 32, 1956, 628. — 25. Birnbaum, D. Gastroenterology, 41, 1961, 345—352. — 26. Black, R. L. J. Chron. Dis., 5, 1957, 751—769. — 27. Bocca, C. Arch. Mal. Appar. Digest., 44, 1955, 247. — 28. Bock, H. E. Dtsch. med. Wschr., 1957, 1889—1892, 1981—1986. — 28a. Boland, E. W. JAMA, 160, 1956, 613—621. — 29. Bonfils, S. Bull. et mém. Soc. Hôp. Paris, Ser., 1955, 4, 114—124. — 30. Brown, K. Gastroenterology, 31, 1956, 198. — 31. Brown, R. K. Ann. Surg., 150, 1959, 790—798. — 32. Bruce, D. Ann. Surg., 155, 1962, 768—781. — 33. Bulgrin, J. G. Radiology, 75, 1960, 712—721. — 34. Busson, A. Presse Méd., 72, 1964, 45, 2651—2656. — 35. Cananne, F. Laval Médical, 37, 1966, 4, 387—416. — 35. Cachin, M. Arch. Mal. Appar. Digest., 55, 1966, 12, 1097—1107. — 37. Caravati, C. M. Gastroenterology, 6, 1964, 7. — 38. Clarke, S. D. Gut, 1960, 1, 36. — 39. Coste, F. Thérapeutique, 35, 1959, 392—416. — 40. Crabbe, J. Acta Gastro-Enterologica Belgica, 29, 1966, 5—6, 495—503.

41. Crismer, R., Ch. Dèze. Acta gastroent., 25, 1962, 7, 623. — 42. Cudkowicz, L. Lancet, 1, 1953, 223. — 43. Debray, Ch. Sem. Hóp. (Paris), 1956, 32, 3616—326. — 44. Demling, L. Dtsch. med. Wschr., 86, 1961, 1337—1341. — 45. Denning, H. Dtsch. med. Wschr. 1958, 1849—1851. — 46. Duncan, D. A. JAMA., 170, 1959, 1661—1662. — 47. Dupuy, R. Médicine, 1963, 517—522. — 48. Glas, G. B. Gastroenterology, 12, 1949, 821—878. — 49. Gray, S. J. World congr. gastr. Baltimore, 1, 1959, 396—405. — 50. Griffen, W. O. Proc. soc. exper. Biol., 106, 1961, 101—104. — 51. Gutman, R. A. Le diagnostic du cancer d'estomac a la period utile, 1956. — 52. Gutzeit, K., H. Teitge. Die Gastroscopie. Berlin, Urban & Schwarzenberg, 1937. — 53. Habif, D. V. JAMA, 144, 1950, 996. — 54. Hafter, E. In: Erkrankungen durch Arzneimittel. Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1966, 537. — 55. Hedinger, C. Schweiz. Med. Wschr., 1957, 1175—1176. — 56. Hellström, J. Acta chir. scand., 116, 1959, 207—221. — 57. Hirschowitz, B. J. Lancet, 1956, 1081. — 58. Hollander, F. Symp. Gastroenter. (Am.), 43, 1962, 304—309. — 59. Hussar, A. E. Gastroenterology (Am.), 31, 1956, 500—504. — 60. Jenkins, J. S. Science, 128, 1958, 478.

61. *Kammerer, W. A. Ann. Pheumat. Dis.*, 15, 1956, 397. — 62. *Kelly, J. J. Amer. J. Med. Sci.*, 232, 1956, 119—128. — 63. *Kern., F., G. M. Clarc, J. G. Lukens. Gastroenterology*, 33, 1957, 25. — 64. *Kirsner, J. B. Ann. Int. Med.*, 1957, 47, 666—696. — 65. *Kleitsch, W. P. Amer. J. Dig. Dis.*, 1951, 18, 166. — 66. *Korn., R., J. Lavillaureix et V. Gal. Laval médical.* 37. 1966, 342—353. — 67. *Kowalewski, K.* Kongr. Zbl. inn. Med., 1960, 207, 131. — 68. *Krentz, K. Med. Welt*, 1963, 1777—1781 — 69. *Lambling, A. Presse méd.*, 1957, 1695—1698. — 70. *Laumonier, R., E. Martin et Cl. March. Laval medical*, 37, 1966, 352—367. — 71. *Leonards, J. R. Gastroenterology* (Am.), 1963, 617—620. — 72. *Levrat, M. et R. Lambert. Arch. Mal. Appar. Digest.* 1962, 51, 1081—1097.— 73. *Lewis, C. S. and Mitarb. Gastroenterology.* 1950, 16, 568. — 74. *MacDonald, R. A. Amer. J. Path.*, 1959, 35, 297—313. — 75. *Mainguet, P., H. Bleiberg et O. O. Thys. Acta Gastro-Enterologica Belgica*, 29, 1966, 5—6, 503—515. — 76. *Markoff, N. Medizinische*, 1959, 46, 2219—2222. — 77. *Mauer, E. F. New England J. Med.*, 253, 1955, 404—414; ref. Kongr. Zbl. inn. Med., 160, 1956, 30. — 78. *Mordasini, E. R.* Tuberkulostatika. In: Kümmerle, H. P. u. Mitarb. Klinik und Therapie der Nebenwirkungen. Stuttgart, Georg Thieme, 1960. — 79. *Moutier, F.* Traité de gastroscopie et de pathologie endoscopique de l'estomac. Paris, Masson, 1935. — 80. *Muir, A. Brit. Med. Journ.*, 1955, II, 7.

81. *Napp, J. H.* Die Sexualhormone. In: Kümmerle, H. P. u. Mitarb. Klinik und Therapie der Nebenwirkungen. Stuttgart, Georg Thieme, 1960. — 82. *Payan, H. et al. Laval Médical*, 37, 1966, 4, 367—387. — 83. *Pietsch, P.* Pathologie und Klinik medikamentöser Schäden des Verdauungskanals, Jena, VEB Gustav Fischer, 1965, 203. — 84. *Raffensprerger, E. C. Gastroenterology*, 1957, 33, 935. — 85. *Rak, K. und L. Csernay. Zschr. ges. inn. Med.*, 1959, 14, 651—652. — 86. *Reshenberg, H. K. v.* Praxis (Bern), 1959, 48, 90. — 87. *Rodrigues-Ollers, A. and L. Galindo. Gastroenterology* (Amer.), 1957, 32, 657. — 688. — 88. *Roth, J. A. and A. C. Ivy. Gastroenterology* (Am.), 1946, 7, 576. — 89. *Sandweis, D. G. Gastroenterology*, 1954, 27, 604. — 90. *Schneider, E. M. Gastroenterology*, 1957, 33, 615. — 91. *Schnedorf, J. G., U. B. Bradley and H. C. Ivy. Amer. J. Digest. Dis.*, 1936, 3, 239. — 92. *Sedal, H. L. Amer. J. med.*, 39, 1960, 5, 780—793. — 93. *Sigwer, F. et al. Sem. Hóp.* (Paris), 1953, 29, 3659—3666. — 94. *Stangl, E. and K. Spitzer. Schweiz. med. Wschr.*, 1946, 76, 346. — 95. *Stubbé, L., J. H. Pietersen and C. van Heulen. Brit. Med. J.*, I, 1962, 657—680. — 96. *Verhâgen, H. Acta Gastro-Enterologica Belgica*, 29, 5—6, 529—535. — 97. *Vitale, J. S. end al. J. Labor. Clin. Med.*, 1954, 43, 583—594. — 98. *Wolf, S. and H. G. Wolf. New York State J. Med.*, 1946, 46, 2509. — 99. *Wong, R. L. and E. P. Benditt. Amer. J. Pathol.*, 1957, 33, 623—624.

Дополнительная литература ко I изданию на русском языке

100. Борисенко, Н. А., П. Д. Рабинович, В. Н. Медведев. В: Первый всесоюзный съезд гастроэнтерологов, М., 1973, 70—71. — 101. Василенко, В. Х. В: Актуальные вопросы гастроэнтерологии, М., 1970, вып. 3, 3—17. — 102. Геллер, Л. И., З. П. Козлова, Г. А. Бессонова, В: Актуальные вопросы гастроэнтерологии, М., 1970, вып. 3, 142—145. — 103. Жук, В. И. *Сов. мед.*, 1974, 3, 35—40. — 104. Жук, Е., В. Полянский В: Актуальные вопросы гастроэнтерологии, 1972, вып. 5, 37—44.— 105. Лебедев, А. И. *Клин. мед.*, 1970, 7, 144—148.— 106. Матвеев, Н. К. и Н. О. Николаев. В: Актуальные вопросы гастроэнтерологии, М., 1969, вып. II, 105—111; вып. 4, 66—73. — 107. Цодиков, Г. В., Ю. П. Толмачев, Л. Денисов. В: Актуальные вопросы гастроэнтерологии, 1972, вып. 5, 119—126; вып. 6, 72—75; вып. 7, 259—270.— 108. Delavierre, Ph., J. Hurean, M. Grivaux, J. Chretien et J. P. Etienne. *Semaine des hôpitaux*, 49, 1973, 47, 3129—3135. — 109. Frommolt, A., F. Niedobitek, E. Schmidt. *Z. Gastroenterologie*, 10, 1972, 2, 107—113. — 110. Jovicic, B. *Wien klin. Wschr.*, 85, 1973, 17, 272—275. — 111. Richter, H., K. Atefie, A. Ganol, N. Thumb. *Wien. Zeitschr. für inn. med.*, 51, 1970, 9, 430—436.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ КИШЕЧНИКА

С обогащением за последние три десятилетия терапевтической практики новыми лекарственными средствами вопрос о поражениях ими кишечной стенки стал особенно актуальным. Развитие лекарственных кишечных заболеваний зависит от трех основных факторов:

1. *Лекарство* своей химической структурой и фармакодинамическими свойствами, оказывая лечебное действие, может избирательно вызвать и поражение кишечника, которое зависит также от дозировки и от продолжительности применения лечебного средства.

2. *Кишечник* может по-разному реагировать на лекарственное воздействие в зависимости от своего состояния. Здоровый кишечник с нормальными структурой и функциями труднее поддается поражению. Устойчивость кишечника зависит от ряда факторов: наследственного предрасположения, возраста, условий быта и труда, образа питания, нейро-гуморальной корреляции, общей и местной иммунобиологической защиты, перенесенных в прошлом заболеваний, применявшихся прежде лекарств и т. д. Эти факторы повышают или понижают сопротивляемость кишечника в отношении различных вредных агентов, в том числе и лекарственных средств, обладающих вредным действием. Поражению легче подвергается кишечник, переболевший в прошлом и лишь с виду восстановившийся в функциональном и морфологическом отношении. С другой стороны, измененная реактивность кишечника, т. е. наличие аллергического предрасположения по отношению к действующему лекарству, также может благоприятствовать возникновению энтероколитного синдрома.

3. *Микробная флора* толстой кишки имеет особое значение для возникновения некоторых лекарственных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Антимикробные лекарства и, в частности, антибиотики широкого спектра действия и некоторые их комбинации могут частью или полностью уничтожить кишечную флору. В результате наступает нарушение целесообразного эубиотического равновесия между отдельными микробными видами. Нарушается и равновесие между микрофлорой и макроорганизмом. Таким образом развивается кишечный дисбиоз, т. е. количественные и качественные изменения в кишечной микрофлоре: она проникает в расположенные выше отделы пищеварительного тракта, создаются условия для поселения и развития в кишечнике новых патогенных и непатогенных микроорганизмов. В свою очередь, дисбиоз приводит к тяжелым и упорным энтероколитным проявлениям.

Поражения лекарствами различных органов и систем принято делить на *токсические, аллергические* и *биологические*. Что касается кишечника, то такая схематизация оказалась бы не особенно правильной. Обычно наблюдаются смешанные реакции, а еще чаще — развиваются последовательно возникающие одно за другим и совместные побочные явления. Так, после токсического поражения кишечника может возникнуть аллергический кишечный синдром, а к этим двум реакциям может присоединиться и дисбактериоз. Иногда эти три проявления настолько переплетаются, что трудно уточнить первичное лекарственное поражение: токсическое оно, аллергическое или биологическое.

Разграничить побочные действия лекарств в отдельности на тонкий и на толстый кишечник нелегко. Чаще всего поражения, вызываемые лекарствами, распространяются одновременно на тонкий и на толстый кишечник. Лишь некоторые лекарства избирательно поражают тонкий кишечник. Вот почему, на наш взгляд, правильно изложить материал о лекарственных поражениях кишечника в следующем порядке: 1) тонкий кишечник; 2) тонкий и толстый кишечник; 3) прямая кишка и заднепроходное отверстие

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ТОНКОГО КИШЕЧНИКА

Все еще нет углубленных исследований лекарственных поражений тонкого кишечника. Это объясняется отсутствием методов легкой и быстрой объектизации морфологических изменений и функциональных нарушений в этом отделе пищеварительного тракта. Рентгенологическое исследование не вполне удовлетворяет требования диагностики. Сравнительно мало дает копрограмма. Исследования кишечного сока, тонкокишечную биопсию и радиоизотопные исследования, также как и радиотеле

метрические методы нельзя применять широко в массовой повседневной диагности-
ческой деятельности. Биохимические методы исследования различных видов энзим-
ной кишечной недостаточности раскрывают лишь часть сложных процессов, проте-
кающих в тонкой кишке и ее стенке. Совместное применение всех этих методов в зна-
чительной степени могло бы объективировать нарушенные структуру и функции
тонкого кишечника. Однако, до сих пор это сделано для выяснения вредного действия
лишь некоторых лекарств и предстоит в отношении большого числа других.
При опорожнении желудка в нормальное время воздействие принятых пер-
орально раздражающих тонкий кишечник лекарств уменьшается или исчезает вслед-
ствие их растворения или разведения в желудке. Быстрая эвакуация содержимого
желудка и кишечника у больных с резецированным желудком объясняет часто встре-
чающиеся поражения тонких кишок пищей и лекарственными средствами. У этих
больных лекарства, поражающие желудок, могут оказать такое же воздействие и на
тонкий кишечник, а гипертонические пищевые растворы, особенно сахара, мо-
гут в некоторых случаях вызвать развитие так наз. дампинг-синдрома. Поэтому
считают, что здоровый желудок представляет собой препятствие для вредного е -
ствия некоторых лекарств на тонкий кишечник.

Лекарственные поражения тонкого кишечника преимущественно токсического характера

Антибиотики. Неомицин, антибиотик широкого спектра действия,
трудно растворимый и почти не резорбируемый, применяют чаще всего
в целях «стерилизации кишечника» перед операцией или при печеночной
коме. При суточной дозе 4 г в течение нескольких дней в результате его
непосредственного контактного токсического действия на слизистую тон-
кой кишки возникает ряд функциональных и морфологических измене-
ний. Первым симптомом является стеаторея, а затем и расстройство вса-
сывания сахаров, что можно доказать при помощи тестов на переноси-
мость глюкозы и Д-ксилозы, а также тестом Schilling. Кроме того отме-
чается повышенное выведение с калом азота, натрия и калия. Неомици-
новая энтеропатия протекает с клиническими симптомами, подобными
симптомам при идиопатическом спру-синдроме. При биопсии тонкого
кишечника обнаруживаются отек и клеточная инфильтрация lamina prop-
ria, утолщение и укорочение ворсинок и углубление крипт (30). Как кли-
нические, так и гистоморфологические изменения обратимы: они полно-
стью исчезают через несколько дней после прекращения лечения неоми-
цином. Rothfeld и сотр. установили, что при своевременном введении
кортикостероидов неомициновый малабсорбционный синдром уменьшает-
ся. Если во время лечения неомицином больной принимает пищу, сво-
бодную от клейковины, синдром плохого всасывания не развивается, т. е.
побочные явления, вызываемые неомицином, удается предупредить (71).
При пероральном лечении пенициллином, хлороми-
цетином и тетрациклином также наблюдается, хотя и в
более слабой степени, стеаторея, обычно очень быстро исчезающая после
прекращения лечения.
Такие случаи наблюдались нами при лечении гентамици-
ном и канамицином. Стеаторея возникает чаще при продол-
жительном лечении двумя или больше антибиотиками одновременно,
например, хлорамфениколом и пенициллином (36), тетрациклином и пени-
циллином и пр.
Продолжительное пероральное применение антибиотиков широкого
спектра действия (неомицин, канамицин и др.) может привести к угне-
тению дисахаридазной и дипептидазной активности в тонком кишеч-

нике (Paes и сотр.) — возникают так наз. приобретенные формы различных вариантов дисахаридазных энтеропатий, соответственно клейковинная энтеропатия.

Приобретенная непереносимость дисахаридов, обусловленная лечением антибиотиками широкого спектра действия, протекает с *клинической картиной*, напоминающей картину при врожденном дисахаридазном дефиците. Чаще всего наблюдается непереносимость лактозы (при потреблении свежего молока), реже — сахарозы, мальтозы и изомальтозы. Обычно больные в хорошем состоянии, но при приеме пищи, содержащей лактозу, сахарозу, мальтозу и изомальтозу, у них развивается различной степени диарический синдром с territorial коликообразными болями и частым стулом с жидкими пенистыми испражнениями с кислой реакцией. При гистологическом исследовании слизистой кишечника чаще всего обнаруживается частичная или субтотальная атрофия.

Клейковинная энтеропатия, приобретенная вследствие антибиотического лечения, также напоминает врожденную непереносимость продуктов питания, содержащих клейковину — пшеницы, ржи, овса и ячменя. *Клинически* заболевание обычно выявляется в ходе лечения антибиотиками широкого спектра действия и выражается в потере аппетита, тошноте и, часто, рвоте. У больных начинаются упорные поносы с выделением до 1500 г дурно пахнущего смешанного с большим количеством газов пенистого кала. Нередко в кашистых фекальных массах наблюдаются примеси слизи и крови. Почти у всех больных наблюдается выраженный метеоризм.

Диагноз как дисахаридазных энтеропатий, так и клейковинной непереносимости уточняют после ряда исследований: назначение диет с включением и невключением в рацион продуктов питания, содержащих клейковину, соответственно дисахариды, глиадиновый тест, различные пробы с нагрузкой сахарами, определение дисахаридазной активности в гомогенате слизистой кишечника модифицированным методом Dahlquist, исследование кала и пр.

Лечение приобретенной непереносимости дисахаридов, соответственно клейковины, вызванной лечением антибиотиками широкого спектра действия, заключается в незамедлительном прекращении применения антибиотика, исключении из рациона больного продуктов, содержащих дисахариды и клейковину на 1—2 года, борьбе с возможным возникновением дисбактериоза, в широкой витаминной терапии и пр. Обычно своевременное принятие этих мер приводит к восстановлению морфологических и функциональных сдвигов и полному выздоровлению (Н. Недкова-Братанова, Rey и сотр. и др.).

Антихолинергические и ганглиоблокирующие средства при их продолжительном применении снижают тонус и угнетают моторику тонкой кишки, а также ухудшают абсорбцию (58). Чаще у оперированных больных и при передозировке препарата они могут вызвать паралитическую непроходимость кишечника.

Клинически, наряду с ухудшением общего состояния, на передний план выходят болезненный метеоризм, рвота и отсутствие кишечной перистальтики. При рентгенологическом исследовании наблюдается расширение кишечных складок с гидро-аэрическими тенями. *Лечение* после операционной паралитической непроходимости кишечника, обусловлен-

ной антихолинергическими и ганглиоблокирующими средствами, заключается в прекращении приема лекарства, аспирации тонкокишечным зондом накопленного жидкого содержимого и нормализации водно-минерального баланса. Хотя и редко, но может оказаться необходимой илеостомия.

Побочные явления в тонком кишечнике при применении *цитостатиков* еще недостаточно изучены. Наряду с гематологическими изменениями при лечении ими получаются и поражения эпителия пищеварительного тракта и главным образом тонкого кишечника. Подобно клеткам костного мозга, клетки тонкокишечных желез постоянно размножаются. Эпителий тонкого кишечника обладает большой регенеративной способностью. Нормально в либеркюновых криптах имеется большое количество митозов. Продолжительное лечение и повышенная дозировка цитостатиков задерживают митотическое деление и угнетают рост и размножение клеток. Таким образом большие дозы цитостатиков приводят к тяжелым энтеритам, соответственно к гастроэнтероколитам, причем иногда, в частности в прямой кишке, изменения принимают язвенный характер (89).

Алкилирующие субстанции. При лечении нитрогенмустардом и его производными в терапевтических дозах иногда получаются желудочно-кишечные изменения, выражающиеся в поносах, гематемезе и мелене (28). Цитостатики группы этилениминов и этилениминбензохинонов вызывают побочные явления со стороны кишечника, наподобие наблюдаемых при лечении нитрогенмустардом. Однако они встречаются значительно реже. Bayer E 39 и TEM редко приводят к поражениям тонкого кишечника, обычно типа геморрагических диатезов. После продолжительного лечения милераном описаны грязно-коричневого цвета пигментации кожи и слизистых (22).

При лечении *антиметаболитами* наблюдается изъязвление стенки тонкой, толстой и прямой кишок и кровавые поносы (25). Обычно эти изменения сопровождаются язвенным стоматитом, катаральным глосситом, иногда с возникновением гастро-дуоденальных язв, а иногда и прободением уже существовавших. Прободение может наступить и при лечении некоторых опухолей в кишечнике 5-фтороурацилом и 5-фтородеоксиурединном. Они не вылечивают опухоль, но подавляют ее развитие и уменьшают ее объем. Описано прободение с последующим перитонитом при лечении ретикулосаркомы тонкой кишки мехлортамингидрохлоридом (79) вследствие быстрого расплавления опухоли.

У больных базалиомой были проведены биопсии тонкого кишечника после внутривенного введения 2—5 мг/кг веса аминоптерина, соответственно аметоптерина. При исследовании под обыкновенным микроскопом не было обнаружено никаких изменений. Однако при электронномикроскопическом исследовании были обнаружены серьезные поражения клеток, покрывающих либеркюновые крипты, а также и клеток Бехера и клеток Панета, выражающиеся во фрагментации и набухании митохондриев, изменениях в вакуолях аппарата Гольджи и в эндоплазматическом ретикулуме. Эти изменения на субцеллюлярном уровне, касающиеся клеточных органоидов, возникают в течение 6 часов после введения производного метотрексата, уменьшаются спустя 48 ча-

сов и через 96 часов полностью исчезают. Trier сообщает, что, несмотря на наличие ультраструктурных морфологических изменений, у больных наблюдались лишь незначительные или не наблюдалось никаких симптомов со стороны кишечника.

Цитостатические алкалоиды — колхицин, колхамин, подофилин и винкалейкобластин — выраженные ядерные кариокинетические яды. Они действуют как на делящиеся клетки, так и на клетки, находящиеся в покое (65). Dustin установлено, что алкалоиды осеннего морозника угнетают митотическое деление клеток слизистой желудка.

Симптомы отравления колхицином, который уже около 100 лет применяют для лечения подагры, выражаются в первую очередь в поражении кишечника независимо от того, принимали ли препарат внутрь или вводили парентерально, так как и в последнем случае он выводится через слизистую кишечника. Колхициновая интоксикация протекает в виде тяжелого энтероколита — со слизисто-кровавым поносом (51). Наблюдавшаяся иногда картина острого живота давала основание постановки неверного диагноза и ненужной лапаротомии. При таких лапаротомиях обнаруживали диффузные субсерозные и мезентериальные кровоизлияния, а также эрозии и изъязвление слизистой кишечника. Гистоморфологически наблюдаются патологические митозы и кариокинетическая блокада. Нормальные кариокинетические фигуры и регенерация кишечного эпителия отмечается через 72 часа после прекращения лечения колхицином (44).

В последнее время предпочитают назначать колхамин, особенно при пероральном лечении хронического миелолейкоза, потому что он в 30—40 раз менее токсичен по сравнению с колхицином и обладает значительно более высоким терапевтическим эффектом. У некоторых больных он вызывает тошноту, изжогу и понос, обычно 2—3 днями предшествующие понижению числа гранулоцитов (48).

Винкалейкобластин действует сильнее колхицина и задерживает клеточное деление в ранней метафазе. Вызываемые побочные явления — лейкоцитопения и поносы — исчезают с прекращением лечения. Поносы обусловлены поражением тонкого кишечника (33).

Из антибиотиков с цитостатическим действием чаще всего применяют санамицин. При различных дозировках в зависимости от индивидуальной реактивности макроорганизма он может вызвать ряд гастроэнтероколитных явлений — понос и рвоту, сопутствуемых стоматитом и глосситом (54). Обычно эти явления исчезают через несколько дней после прекращения лечения санамицином.

В цитостатических целях применяют и уретан. Он может вызвать гастроэнтероколит и, редко, серозный или геморрагический эзофагит.

Лекарственные аллергические поражения тонкого кишечника

Тонкий кишечник вследствие «большой поверхности, высокостепенной васкуляризации и богатства тахитрофических тканей с их функциональными особенностями представляет особенно благоприятную почву для гиперергических реакций различной, в том числе и лекарственной этиологии» (93).

Лекарственная аллергия тонкого кишечника описана при лечении пенициллином, производными тетрациклина, бутазолидином, неосальварсаном, фенацетином, ПАСК и др.

Клиническое течение лекарственной аллергии тонкого кишечника может иметь вид острого энтероколита, механической непроходимости кишечника, мезентериального тромбоза, инфаркта и некроза кишечной стенки или же пурпуры Шенлейна—Геноха. В зависимости от преобладающих клинических симптомов различают три формы: 1) аллергические поносы; 2) обусловленные аллергией нарушения в прохождении через тонкую кишку и 3) анафилактический шок с быстрым развитием (93).

1. Аллергические поносы (enteritis allergica) характерны для контактной лекарственной аллергии тонкого кишечника. В этих случаях принятое внутрь антиген-лекарство, достигнув тонкого кишечника, входит в контакт со слизистой и, связываясь с продуцированными здесь антителами, вызывает в ней реакцию. Эта реакция выражается в обильной слизе-серозной секреции, капиллярных кровоизлияниях и нарушении двигательной функции. В результате проявляется аллергический слизистый, соотв. слизисто-кровавый понос, являющийся постоянным симптомом желудочно-кишечной аллергии (26). Понос имеет подчеркнуто эксплозивный характер и очень часто сопровождается другими аллергическими проявлениями: крапивницей, отеком Квинке, конъюнктивитом, эозинофилией и пр. (31).

2. Второй тип аллергической реакции тонкого кишечника выражается главным образом в нарушении проходимости. Возникает так наз. аллергическая непроходимость кишечника вследствие гиперемии и выраженного отека кишечной стенки, а также и прилежащей брыжейки (34). Отек обусловливает стеноз тонкой кишки, причем иногда на довольно большом протяжении. В литературе описан случай вызванного отеком аллергического стеноза тонкой кишки длиной 190 см (41). Часть кишки, находящаяся выше стенозированного участка, расширена. Хотя и реже, вследствие гиперемии, кровоизлияния и отека может возникнуть инфаркт, соотв. некроз кишечной стенки. Состояние протекает обычно с клинической картиной острого живота и нередко приводит к спешному хирургическому вмешательству (8, 41), при котором обнаруживают описанные патоморфологические изменения.

3. Анафилактический шок, связанный с тонким кишечником (в сущности являющимся органом, в котором развивается шок) — третий тип тонкокишечной аллергической реакции. Он протекает с весьма тяжелыми общими (сердечно-сосудистыми и нервными) и местными симптомами со стороны тонкого кишечника. При рентгенологическом исследовании обнаруживают сильное расширение и набухание складок слизистой оболочки. Изменение рельефа слизистой обусловлено отеком и повышенным тонусом muscularis mucosae. Гипертоническое состояние muscularis propria может стать причиной нарушений проходимости тонкого кишечника и даже тяжелого синдрома непроходимости (80).

Обычно прохождение через тонкий кишечник крайне ускорено. Вместо 3—6 часов время прохождения может сократиться до 10 мин. (34). Клиническая картина тяжелая. Больной находится в состоянии шока — затуманенное сознание, холодный пот. Пульс нитевидный. Жалобы на сильные коликообразные боли в животе. Наблюдается обильный понос.

При быстрой диагностической ориентации и применении противошоковых мероприятий, связанных с внутривенным впрыскиванием антиаллергических средств, больного можно вывести из шокового состояния.

Лечение лекарственных аллергических заболеваний тонкого кишечника не отличается от лечения аллергических болезней вообще.

Преимущественно биологические лекарственные поражения тонкого кишечника

Биологические реакции тонкого кишечника, возникающие в связи с побочными воздействиями лекарственных средств, протекают с поражениями всего кишечного канала, начиная обычно с толстой кишки. Поэтому о них будет речь в разделе «Лекарственные поражения тонкого и толстого кишечника».

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ТОНКОГО И ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА

Вредно действующие лекарственные средства большей частью поражают одновременно и тонкий, и толстый кишечник. Чаще наблюдаются и более серьезное клиническое значение имеют биологически вредные действия лекарств; реже наблюдается аллергическое и особенно редко — токсическое. В отношении как тонкого кишечника, так и всего кишечного тракта в целом не совсем правильно строгое разграничение поражений на биологические, аллергические и токсические по причине очень частого одновременного или последовательного их наступления.

Преимущественно биологические лекарственные поражения тонкого и толстого кишечника

Приблизительный нормальный и постоянный состав кишечной микрофлоры известен под наименованием eubiosis. Различные физиологические и патологические изменения в макроорганизме отражаются в значительной степени и на нем. Биологические качества кишечных микроорганизмов и их количественное соотношение меняются в зависимости от способа питания, быта и труда. Возраст, климатические условия и даже времена года также вызывают в них те или иные изменения (3, 81).

Значительные сдвиги в биологических качествах и количественном соотношении микробов, составляющих кишечную флору, приводят к нарушению эйбиотического равновесия в толстой кишке. В результате создаются условия для проникновения и развития микробных и микотических возбудителей болезней и для распространения их по всему пищеварительному тракту и вне его. Таким образом развивается дисбактериоз. Он может протекать как более или менее тяжелое заболевание в зависимости от этих сдвигов.

В течение последних двух десятилетий особенно большое значение приобрел лекарственный дисбактериоз, возникающий при лечении современными антибактериальными средствами: антибиотиками, сульфаниламидами и туберкулостатиками.

Сульфаниламиды могут причинить дисбактериоз, хотя и гораздо реже, чем антибиотики. Описаны случаи стафилококковой суперинфекции, протекавшей с картиной холероподобного энтероколита. При возникновении генерализованного некротического энтерита в связи с сульфаниламидным лечением могут подвергаться поражению и кишечные артерии, в результате чего развиваются серьезные повреждения кишечника (65). В прошлом при продолжительном лечении пронтозилом наблюдалась генерализованная пятнистая буро-коричневая пигментация слизистых желудочно-кишечного канала (75). Однако, в общем, заболевание кишечника в результате лечения сульфаниламидами встречается гораздо реже, чем другие побочные явления, вызываемые сульфаниламидами, такие, как поражения почек, аллергические проявления, невриты и т. д.

Туберкулостатики. При лечении кишечного туберкулеза с т р е п т о м и ц и н о м наблюдаются, хотя и редко, кровоизлияния в кишечник и прободной гнойно-фибринозный перитонит в связи с тем, что стрептомицин не позволяет развиться фибринозной реакции, причем не получается утолщений кишечной стенки и ее сращения с окружающими тканями. Стрептомицин может расплавить туберкулезные грануляции в кишечнике, на их месте может возникнуть неспецифический гнойный воспалительный процесс, и сквозь пораженную таким образом стенку даже без прободения могут проникнуть патогенные гнойные возбудители и вызвать острый перитонит. Наряду с изменениями в полости рта (афтозный и ульцерозный стоматит) при стрептомициновом лечении иногда отмечаются жалобы общего желудочно-кишечного характера, такие, как рвота, запор, боли в животе. Стрептомицин оказывает влияние на кишечную флору как при пероральном, так и при парентеральном применении, так как часть его выделяется в кишечник посредством желчи. Он может вызвать дисбактериоз, гиповитаминоз К и В, стафилококковую суперинфекцию и монилиаз с оформлением энтероколитного синдрома. Такие осложнения получаются чаще при лечении стрептомицином в комбинации с пенициллином, чем только одним стрептомицином (65).

П А С К вызывает чаще побочные явления, главным образом желудочные. Весьма редко возникают изменения в кишечнике порядка катарального и катарально-эрозивного энтероколита со свойственной им симптоматикой.

И з о н и а з и д, хотя и редко, вызывает атонический запор и паралитическую непроходимость кишечника. Вследствие гиперемии кишечника может развернуться картина афебрильного, катарального псевдоаппендицитного синдрома, который исчезает с прекращением лечения изониазидом. При применении изониазида вследствие кровенаполнения сосудов кишечного тракта наблюдаются окультные и, редко, выраженные кровоизлияния (64). Описан случай ревматоидной пурпуры с летальным исходом вследствие лечения изониазидом. На вскрытии было обнаружено множество инфарктов в кишечнике.

Антибиотики чаще всего являются причинителями лекарственного дисбактериоза. Вызываемые ими побочные биологические явления имеют большое значение и выражаются главным образом в следующем: 1) подавление развития и уничтожение нормальной кишечной флоры; 2) соз-

дание резистентных микробных штаммов; 3) возникновение бактериальных и микотических суперинфекций и 4) развитие гипо- и авитаминозных состояний.

Бактериальная постантибиотическая суперинфекция бывает эндогенной и экзогенной.

Эндогенная суперинфекция

Получается при угнетении одних и быстром размножении других сапрофитных микроорганизмов в кишечнике. При эндогенной суперинфекции отсутствует инвазия патогенной флоры извне, по сути дела идет речь об аутосуперинфекции. Она получается вследствие резистентности к данному антибиотику одной части и повышенной чувствительности к нему другой части кишечной флоры. При этом в связи с угнетением и уничтожением чувствительной микрофлоры уменьшается или исчезает ее антагонистическое действие по отношению к резистентной микрофлоре. Нарушается эйбиотическое равновесие и резистентная микрофлора, игравшая до настоящего момента роль сапрофита, превращается в болезнетворного агента.

Резистентность бывает двух видов. Один вид создается путем приспособления микроорганизмов при помощи вырабатываемых ими защитных механизмов, чаще всего энзимного характера. Так обстоит дело с резистентностью к пенициллину. Некоторые бактерии начинают постепенно продуцировать энзим пенициллиназу, который расщепляет пенициллин, защищая их таким образом от его антибиотического действия. Другой вид резистентности получается путем биологического отбора, т. е. определенные микробы вообще не чувствительны к данному антибиотику. Обычно эндогенная суперинфекция протекает при более легкой клинической картине по сравнению с экзогенной суперинфекцией.

Экзогенная суперинфекция

Получается при пероральном или парентеральном лечении современными антибиотиками широкого спектра действия — тетрациклиновыми производными, реверином, сигмамицином, биомицином, неомицином, канамицином, паромомицином, хлорамфениколом и др., или комбинациями этих антибиотиков, например, пенициллином и дигидрострептомицином, а иногда и только стрептомицином. Экзогенная суперинфекция становится причиной возникновения обычно тяжелых, энтероколитных синдромов (13, 16, 46). Впервые они были описаны Kramer в 1948 г. как «стафилококковые энтериты после антибиотической терапии», а позже, в 1952 г., Janbon и сотр. и Roux и сотр. как «холероподобный синдром». Угнетая развитие нормальной флоры в толстой кишке или уничтожая ее, антибиотики создают условия для вторжения извне и развития резистентных, чаще всего грамотрицательных штаммов, в первую очередь, стафилококков, Proteus, синегнойной палочки и микотических болезнетворных агентов. Проникшая в кишечник извне патогенная микрофлора своими эндо- и экзотоксинами вызывает поражения слизистой оболочки и лежащих под ней слоев стенки

кишечника и приводит к тяжелым воспалительным изменениям, протекающим в виде тяжелых энтероколитов. Иногда вследствие распространения инфекции по лимфатическим путям и с током крови получается тяжелое токсемическое или бактериемическое состояние с перенесением инфекции и в другие органы, а иногда и с наслоением бактериогенного токсо-аллергического синдрома.

Стафилококксии

Стафилококковые штаммы, резистентные к большинству антибиотиков, являются наиболее частыми участниками развития дисбактериоза, экзогенной суперинфекции и постантибиотических энтероколитов. Наиболее важную роль играют коагулопозитивные, образующие энтеротоксин стафилококки, принадлежащие к Phago группам I и III, в частности, так наз. Lysotyp 80/81. Эти „эпидемические штаммы" особенно опасны, так как являются почти постоянными обитателями больничных учреждений и часто становятся причиной внутрибольничных инфекций (20).

Инфекция передается обычно через руки и одежду больничного персонала, при загрязнении посредством диагностических и терапевтических приборов и путем пылевого и капельного заражения.

Патогенные и коагулопозитивные стафилококки вызывают тяжелые локальные изменения в кишечнике и оказывают влияние на общее состояние организма посредством выделяемого ими энтеротоксина. Интоксикации подвергается ц. н. с.; она вызывает коллапс кровеносных сосудов, уменьшение кровотока в область внутренних органов и приводит к гипоксии слизистой оболочки кишечника (11). Тяжелые изменения в кровоснабжении слизистых оболочек и кишечной стенки приводят к нарушению проницаемости. Слизистая делается проницаемой, и в русло крови проникают стафилококковый энтеротоксин и другие токсические субстанции. Все еще не удалось выяснить, является ли токсическое поражение слизистой оболочки следствием прямого действия энтеротоксина со стороны просвета кишки, или же он прежде всасывается и затем, вследствие своей энтеротропности, снова выделяется сквозь слизистую кишечника, нарушая при этом капиллярный кровоток (32). Вне зависимости от путей поражения кишечных капилляров, считают доказанным, что тканевые изменения у больных постантибиотическими энтероколитами получаются главным образом посредством ишемии и гипоксии. Стафилококковый энтеротоксин является причинным фактором, нарушающим кровоснабжение кишечника путем поражения капилляров.

Поражению слизистой кишечника способствует и непосредственное локальное токсическое действие антибиотиков широкого спектра действия. Однако сами по себе они не вызывают постантибиотических энтероколитов, а, поражая слизистую, создают благоприятную почву для болезнетворного действия стафилококков с их энтеротоксином, особенно у больных, предрасположенных к воспалительным реакциям желудочно-кишечного тракта.

Однако возникновение, развитие и исход заболевания зависят от ряда местных и общих факторов. Постантибиотические энтероколиты наблюдаются чаще у грудных, у маленьких детей и у пожилых людей, так как у них легче может наступить дисбактериоз. Предрасполагающим фак-

тором являются также химические и механические повреждения кишечника. Запор, голодание, частое применение слабительных средств могут привести к изменению кишечной флоры и благоприятствовать наступлению стафилококковой суперинфекции. Однако бактериальная суперинфекция чаще возникает у лиц, переболевших другими тяжелыми болезнями, с пониженной резистентностью организма, которым приходится проводить продолжительный курс лечения антибиотиками широкого спектра действия (11, 70, 74). К бактериальной,и в частности, стафилококковой суперинфекции и возникновению постантибиотических энтероколитов предрасположены страдающие заболеваниями крови, геморрагически-язвенным колитом, раком желудка, хроническим атрофическим гастритом, язвой желудка, частичной непроходимостью кишечника в связи с перивисцеральными сращениями, ректо-вагинальными и ректо-везикальными свищами, холециститом, желчнокаменной болезнью, стеатозом печени, хроническим гепатитом, циррозом печени, стенозами кишечника, болезнью Гиршпрунга, гипо- и авитаминозами. Предрасполагающим фактором являются также операции на пищеварительном тракте, а также и оперативный шок.

По своему *клиническому течению* постантибиотические стафилококковые энтероколиты бывают двух типов:

1. Энтеротоксический или гипертоксический тип, при котором развиваются тяжелый необратимый циркуляторный коллапс, дегидратация и электролитные нарушения.

2. Неэнтеротоксический тип, протекающий с тяжелыми поражениями желудочно-кишечного тракта и имеющий склонность к хронификации.

Постантибиотический энтероколит энтеротоксического типа. В своих молниеносных формах постантибиотический энтероколит энтеротоксического типа может возникнуть в течение от 24 часов до 6 суток, реже — через 10 дней после начала антибиотического лечения (57). Смерть наступает обычно между 3-м и 8-м днем после приема первой дозы антибиотика (83). Энтероколит может возникнуть и сравнительно поздно — через 3—4 недели. Заболеванию подвергаются люди всех возрастов. Оно протекает особенно тяжело и остро с холериформной клинической картиной в грудном и раннем детском возрасте, иногда даже при минимальной антибиотической терапии (1). Описаны случаи тяжелых изъязвлений кишечника, прободения и развития перитонита с летальным исходом. Известны также постантибиотические энтеротоксические энтероколиты, начинающиеся нехарактерными общими симптомами и переходящие в тяжелый смертельный коллапс кровообращения. Иногда наблюдаются общие жалобы желудочно-кишечного характера. Однако чаще всего заболевание начинается слизистым или слизисто-кровавым поносом или выделением гнойных, соответственно гнойно-водянистых испражнений. Обычно больные жалуются на тошноту, рвоту, общий упадок сил до полного бессилия, возбужденность, боли в животе. Наблюдаются метеоризм, тахикардия, иногда гипертермия, а в тяжелых случаях — шоковое состояние и прострация. Реже появляется желтуха. Причиной смертельного исхода постантибиотических энтероколитов являются прежде всего общие токсические поражения, а затем и локальные изменения в слизистой оболочке кишечника. В некоторых случаях смерть может наступить очень скоро вследствие периферического коллапса сосудов еще до того, как возникли симптомы со стороны кишечника.

Лечение — см. Постантибиотический энтероколит неэнтеротоксического типа.

Постантибиотический энтероколит неэнтеротоксического типа. Энтероколиты этого типа возникают на 2-й до 12-го дня от начала антибиотической терапии и обладают склонностью к хронифицированию.

Клинически выражаются в поносе с выделением слизи или слизи и крови, гастритных симптомах, рвоте; иногда наблюдается кровавая рвота, а нередко общий упадок сил и коллапсные явления. Заболевание затяжное — от нескольких недель до нескольких месяцев.

Патологоанатомические изменения в кишечнике те же, что и при энтероколитах энтеротоксического типа. Заболевание протекает в 3 стадиях: функционально-токсической катаральной стадии с обильной экссудацией и секрецией слизи; эрозивно-ульцерозной стадии с оформлением псевдомембран, изъязвлений и кровоизлияний и септической стадии. Однако строго специфических патологоанатомических изменений, свойственных постантибиотическим стафилококковым энтероколитам, нет, так как человеческий организм, в общем, реагирует приблизительно одинаковыми изменениями в органах на влияние различных вредных агентов.

Диагноз ставят на основании клинической картины, в зависимости от данных о проводившемся лечении антибиотиками широкого спектра действия, а этиологического возбудителя уточняют при помощи бактериологического исследования кала и установления возбудителя суперинфекции.

Лечение. Вне зависимости от бактериологического этиологического фактора, при оформлении во время лечения антибиотиками клинической картины с такими явлениями, как понос, метеоризм, лихорадка и сосудистый коллапс, это лечение следует немедленно прекратить; прекращается также прием пищи и начинается вливание жидкостей, электролитов и парентеральное введение АКТГ и кортикостероидов. Если обнаружатся стафилококки, то рекомендуется назначить эритромицин, диметилоксипенициллин или оксациллин (65).

Микозы

Микотические инвазии — серьезное осложнение лечения антибиотиками. Из микозов, обусловленных лекарственными средствами, наиболее часто наблюдаются кандидамикоз, мукоромикоз и аспергиллез. Развитие микозов могут вызывать не только антибиотики, но и другие современные лекарственные средства — глюкокортикоиды, АКТГ, цитостатики, эстрадиоловые препараты и, реже, сульфаниламиды и туберкулостатики.

Три *патогенетических механизма* играют роль в возникновении микотических инфекций (42, 53):

1. Кишечный дисбактериоз и угнетение развития, соответственно уничтожение, некоторых симбиотических бактериальных штаммов лекарственными средствами создают условия для внедрения и быстрого размножения различных микотических видов. Принято считать, что эти бактериальные штаммы выделяют фунгистатические субстанции, в отсутствие которых и возникают микозы (66, 90, 92).

2. Имеет значение и пониженная сопротивительная способность макроорганизма. Считается, что с уничтожением некоторых штаммов нор-

мальной кишечной флоры уменьшается биосинтез вит. К и некоторых витаминов группы В. В результате недостаточности вит. B_{12} и фолиевой кислоты развивается постантибиотическая анемия. Комплексный авитаминоз приводит к воспалительным процессам в слизистых пищеварительного аппарата, что облегчает возникновение микозов (91, 95). Однако, имея в виду, что всасывание витаминов происходит в верхней части пищеварительного тракта, а биосинтез в нижней, и что резорбционный коэффициент синтезированных флорой толстой кишки витаминов невелик, некоторые авторы считают, что гиповитаминозный механизм играет незначительную роль. Они предполагают, что в основном дефицит витаминов К и В вызывают сами грибки, расходуя для своего метаболизма большее количество витаминов (27, 42).

3. Уже развившаяся микотическая инфекция, по мнению большинства авторов, стимулируется рядом антибиотиков. Доказано, например, что пенициллин стимулирует и ускоряет рост и размножение Candida albicans. Стимулирующее действие на различных возбудителей микозов оказывают и ауреомицин, окситетрациклин, комбинация пенициллина и стрептомицина и производные хлорамфеникола. Комбинированное лечение антибиотиками и кортикостероидами с цитостатиками, сульфаниламидами, туберкулостатиками, эстрадиоловыми производными и др. способствует углублению инфекции вследствие суммирования их побочных лекарственных действий (84).

Поражения кишечного эпителия и кислая кишечная реакция при некоторых заболеваниях, таких, как сахарный диабет, уремия, рак, лейкозы, лимфогранулема и др., способствуют возникновению кандидамикоза и других микозов. Микозы развиваются при лечении антибиотиками чаще в детском и старческом возрасте, а также у больных аддисоновой болезнью и заболеваниями ретикулоэндотелиальной системы и крови — саркоидоз, лимфосаркома, панмиелопатия, апластическая анемия и агранулоцитоз.

Микозы могут протекать в виде локального заболевания слизистых оболочек, изолированного микоза данного органа или в качестве генерализованного заболевания. Вызываемые ими тканевые реакции зависят от токсинов, которые они выделяют. Например, бластомицесфосфатиды вызывают главным образом моноцитарную реакцию, а бластомицесполисахариды — преимущественно нагноение (6).

Кандидамикоз

Кандидамикоз является наиболее частым из постантибиотических микозов. Различные виды Candida (albicans, tropicalis, pseudotropicalis, Krusei и Guillermondii) часто находятся в слизистой оболочке полости рта, глотки, кишечника, дыхательных путей и др. в качестве факультативных патогенных механизмов. Однако в данных условиях и, в частности, при лечении антибиотиками они могут причинить тяжелое заболевание. По наблюдениям Nezelof кандидамикозная инфекция может протекать либо как поверхностная форма на слизистых пищеварительной и дыхательной систем, либо в висцеральной форме, при которой грибки рассеиваются по всем органам.

Патологоанатомически кандидамикоз выражается в катаральных, катарально-эрозивных и грануляционных (туберкулоподобных) изменениях. Иногда получаются тяжелые изъязвления и кровоизлияния с развитием кандидамикозного сепсиса. Это происходит в тех случаях, когда грибки проникают в подслизистый и мышечный слои кишечника и втор-гаются в кровяное русло.

Клинически кишечный кандидамикоз выражается в кровавых поносах. В кале обнаруживают большое количество грибков. Нередко болезнь возникает на базе банального энтерита и обычно сопровождается кандидамикозным стоматитом. Язвенный кандидамикозный энтерит может осложниться прободением, в результате чего наступает кандидамикозный перитонит. При продолжительном лечении большими дозами антибиотиков кандидамикоз обычно распространяется на тонкий и толстый кишечник, прямую кишку и анальную область. При массивной кандидамикозной инвазии кишечника и наличии стафилококковой суперинфекции получается геморрагически-некротический энтерит, осложняющийся тромбозами сосудов. Проникновение грибков в кровяное русло называют мицетемией. По сути дела, грибки проникают в кровь при любой более или менее массивной инфекции, однако большая их часть уничтожается антимикотическим фактором в крови, чем и прекращается развитие органных микозов. При некоторых условиях мицетемия, полученная при кишечном кандидамикозе, может перейти в кандидамикозный сепсис.

Диагноз кишечного кандидамикоза ставят на основании таких симптомов, как кроваво-слизистые поносы, возникающие во время лечения антибиотиками, и уточняется при обнаружении грибков в кале.

Лечение. Кишечный кандидамикоз лечат своевременным назначением микостатина, нистатина или комбинацией тетрациклина с нистатином, оказывающей как бактериостатическое, так и фунгицидное действие.

Мукоромикоз

Возбудителем мукоромикоза являются грибки Mucoraceae, которые бывают 3 видов: absida, mucor, rhizopus. Они поражают чаще ц. н. с., легкие, околоносовые пазухи и глаза, а весьма редко — пищеварительный тракт. Впервые мукоромикоз пищеварительного тракта описан Paltauf в 1885 г. Moore и сотр. в 1949 г. описали случай перитонита, наступившего вследствие прободения слепой кишки у больного язвенным мукоромикозом толстой кишки. Обычно мукоромикоз развивается при лечении цитостатиками, кортикоидными препаратами и антибиотиками сильно истощенных больных лейкемией, злокачественными опухолями и сахарным диабетом. Диагноз ставят на основе патогистологического исследования. В кишечнике наблюдаются изменения, варьирующие от глубоких эрозий до больших язв диаметром 3–4 см. Находят некротично-абсцедирующее воспаление, проникающее вплоть до серозной оболочки, наличие грануляционной ткани, тромбозы сосудов в подслизистой, после чего образуются язвы. В пищеварительном тракте мукоромикозы локализуются обычно в желудке и пищеводе и реже в концевом отделе подвздошной кишки и в толстой кишке.

Клинически наблюдаются кровавые поносы, сильные боли в животе, тяжелое общее состояние, а при прободении — картина острого живота. Заболевание почти всегда оканчивается летально.

Аспергиллез

Возбудитель — Aspergillus fumigatus. Описаны единичные случаи поражения тонкого и толстого кишечника после массивной антибиотической терапии (45, 85). Кишечный аспергиллез протекает с некротично-геморрагическими, язвенными и грануломатозными изменениями.

Клинически выражается в тяжелом кроваво-диарическом синдроме; обычно оканчивается смертью.

Обусловленные лекарствами гипо- и авитаминозы

Они наблюдаются, хотя и не так часто, при лечении сильнодействующими синтетическими лекарствами. Причиной является расстройство всасывания вследствие поражения кишечника самими лекарствами, а также и в связи с антивитаминозным действием некоторых из них. Обладающие антивитаминозным действием лекарства блокируют энзимные системы клетки и препятствуют действию некоторых витаминов. Обусловленные лекарствами гипо- и авитаминозы протекают с единичными, невыраженными симптомами витаминной недостаточности, так как причины и механизмы их возникновения различны и редко приводят к полному дефициту соответствующего витамина.

Антибиотики широкого спектра действия вызывают витаминодефицитные состояния, приводящие к дисбактериозу. Развитию дисбактериоза способствует не только непосредственное подавление антибиотиками кишечной флоры, но и то, что, блокируя различные энзимные системы, антибиотики нарушают эндогенный синтез вит. К и витаминов группы В (13, 73). Дисбактериоз приводит к изменениям в слизистой оболочке кишечника и постантибиотическим энтероколитам. Получаются тяжелые нарушения всасывания. Значительное количество витаминов не всасывается (77), вследствие чего клинически и лабораторно устанавливают картины различных авитаминозов: лактофлавинового, РР, К, B_1 и др. (76). Следовательно, витаминодефицитные состояния, которые получаются при лечении антибиотиками, являются результатом нарушений синтеза и всасывания витаминов и антивитаминного действия антибиотиков.

При лечении **стрептомицином** может возникнуть пеллагроидный синдром (60). Производные **хлорамфеникола** могут вызвать симптомы гиповитаминоза: воспалительные процессы в полости рта, в глотке и кишечнике, которые лечат витаминами комплекса В (63). Подобные поражения наблюдаются и при применении ауреомицина (86).

Трудно всасываемые **сульфаниламиды** иногда оказывают на кишечную флору действие, подобное действию антибиотиков, нарушая витаминное равновесие (36).

При **туберкулостатическом лечении ПАСК** могут возникнуть энтероколиты, которые приводят к витаминодефицитному синдрому, выражающемуся в тенденции к кровоизлияниям, обусловленным главным образом дефицитом вит. К (59).

Явления дефицита вит. К со снижением протромбина наблюдаются и при пероральном лечении **холестирамином** (88). Это — но-

нообменная субстанция, связывающая желчные кислоты и стерины в кишечнике, в результате чего обрывается их энтеро-гепатальный кругооборот. Холестирамин применяют для лечения больных с повишенным уровнем желчных кислот и холестерина в крови и особенно больных билиарным циррозом. Парентеральное введение вит. К устраняет его гиповитаминоз.

При лечении изониазидом наблюдаются явления недостаточности вит. B_6, т. е. полиневритные явления (18), исчезающие с введением вит. B_6, или не возникающие, если изониазид давать вместе с вит. B_6.

При продолжительном лечении АКТГ, по всей вероятности, вследствие его С-авитаминного действия, наблюдается недостаточность вит. С. Она выражается в токсических капиллярных поражениях, а также в кровоизлияниях в кишечник и кожу. Поэтому при лечении АКТГ рекомендуют давать большие дозы вит. С (56).

Лекарственные токсические и другие поражения тонкого и толстого кишечника

Кортикостероидные препараты вызывают поражения кишечника реже, чем желудка. Обычно такое поражение кишечника возникает при наличии предшествовавшего заболевания. При лечении АКТГ и кортизоном больных агранулоцитозом наблюдались прободения подвздошной и ободочной кишок, желудка и двенадцатиперстной кишки. Прободения и кровоизлияния вследствие лечения АКТГ и кортизоном при предварительно поврежденной тонкой или толстой кишках описаны многими авторами (5, 30). Есть сообщения и о прободениях без предварительных поражений желудочно-кишечного тракта. Heny описал больную спру, у которой после продолжительного лечения кортизоном получилось множество перфораций тонкого кишечника. Практически очень важен вопрос о перфорациях у больных хроническим геморрагически-язвенным колитом при лечении кортизоном и АКТГ. Некоторые авторы считают, что у таких больных прободения наступают одинаково часто при лечении и без лечения кортизоном и АКТГ, в то время как, согласно констатациям других, прободения и массивные кровоизлияния встречаются чаще у больных при лечении кортизоном и АКТГ (29). Bruce и сотр. установили, что при этом лечении подобные осложнения наблюдаются в 22,7% случаев, а без него — в 6,8%. В настоящее время считается общепринятым, что кортикотерапия противопоказана больным хроническим ульцеро-геморрагическим колитом, у которых рентгенологическими и ректороманоскопическими исследованиями обнаружены изменения в толстой кишке.

Было установлено, что во время лечения кортизоном может активироваться латентный амебиоз вследствие стимуляции Entamoeba hystolytica кортикостероидом (24, 52).

Синтетические эстрогены и половые гормоны довольно часто вызывают токсические реакции в желудочно-кишечном тракте как при приеме внутрь, так и при парентеральном их применении. При лечении ими иногда наблюдается связанный с желудочно-кишечными явлениями дискомфорт (тяжесть, вздутие живота, боли и метеоризм), и реже, поносы (61).

При продолжительном лечении адреналином и L-норадреналином наблюдались случаи инфаркта, изъязвления и кро-

вонзлияния в тонком кишечнике, а также и возникновение пролиферативного артериита сосудов кишечных стенок (14).

Тиреостатики, применяемые в обычных дозах при лечении тиреотоксикоза, обыкновенно редко причиняют поражения. Частота таких поражений зависит от дозировки и продолжительности курса лечения. По данным Bunger, побочные явления возникают в среднем у 2% леченных больных. Поражения желудочно-кишечной системы бывают большей частью вторичными — вследствие поражения кроветворной системы. При передозировке наблюдаются тошнота, рвота, поносы. Энтероколитные явления наблюдаются у больных, у которых вследствие лечения тиреостатиками получился агранулоцитоз, а кровоизлияния в кишечник развиваются в тех случаях, когда тиреостатики причинили геморрагический диатез.

Тяжелые металы. Ртуть, таллий, йод и серебро служат основой для получения некоторых препаратов, при продолжительном применении и передозировке которых могут получиться поражения пищеварительного тракта и, в частности, тонкого и толстого кишечника. Ртутные мочегонные средства при продолжительном применении могут вызвать энтероколиты (7, 11). Толстая кишка экскретирует некоторые токсические субстанции: бактериальные токсины, мышьяк, ртуть, висмут и др. При выведении их в более значительном количестве через слизистую они могут вызвать поражение ее — так наз. *элиминационные колиты.* При введении в организм большего количества ртутных соединений получается так наз. colitis mercuralis, обусловленный прямым токсическим поражением клеток кишечного эпителия, который протекает с клинической картиной дизентерии. Сравнительно редко ртутный элиминационный колит может получить крупозно-язвенный характер и привести в своем развитии к стенозам кишечника (43).

Иногда при продолжительном применении препараты серебра вызывают генерализированный аргироз, который может распространиться и на кишечник.

Поражения кишечника, наблюдавшиеся в прошлом при лечении таллием и хромовой кислотой, в настоящее время не имеют практического значения, поскольку эти медикаменты редко применяются в современной терапии. Препараты висмута и йода редко дают побочные явления.

Слабительные средства наряду с некоторыми другими поражениями могут вызвать и melanosis proctocoli. Это заболевание возникает при продолжительном лечении хронического запора аллоэ, Cascara sagrada, крушиной, антрахиноновыми производными, фенолфталеиновыми производными и др. Выражается в буро-коричневой до черной, пятнистой, полосатой или диффузной пигментации слизистой прямой и толстой кишок. Биохимическая природа пигмента все еще не установлена. Некоторые авторы (21) считают, что это меланин, другие — липофусцин. При гистологических исследованиях было установлено, что пигмент отлагается в tunica propria, tunica muscularis mucosae в подслизистой и в мышечном слое. Обнаруживаются макрофаги, нагруженные пигментом. В клетках кишечного эпителия пигмента нет. Хотя и редко, пигментация наблюдается и в лимфатических узлах брыжейки толстой кишки. Melanosis proctocoli встречается в 0,82—1,13% (94). По-видимому, у нас это весьма

редкое явление: мы наблюдали его у 16 больных из всего 24 600 исследованных путем ректороманоскопии лиц. Большинство авторов считает, что это невинная пигментация без практического значения, не играющая роли предракового состояния (94).

Лекарственные инородные гранулемы кишечника

Могут образоваться при приеме контрастных веществ при рентгенологическом исследовании. Чаще всего наблюдаются бариевые гранулемы, которые получаются в результате задержки в воспаленных складках слизистой оболочки или в просвете желез частиц сульфата бария. Здесь их окружают и закрепляют воспалительные клеточные элементы. Макроскопически они обнаруживают в виде мелких желтоватых пятнышек или узелков, а при рентгенологическом исследовании — в виде мелкопятнистых теней. Описаны инородные гранулемы в кишечнике и после приема йодовых контрастных веществ при холецистографии (12).

Олеогранулемы в прямой кишке получаются при ректальном введении маслянистых медикаментов, применяемых для лечения геморроидов (82).

Лекарственные аллергические заболевания толстого кишечника

Аллергические реакции толстой кишки на ряд лекарственных средств могут выразиться в следующих заболеваниях: хроническом геморрагическо-язвенном колите, муко-мембранозном колите, эозинофильном аппендиците и эозинофильных гранулемах.

Лекарственный хронический геморрагическо-язвенный колит

Впервые Whipple сообщил о хроническом геморрагическо-язвенном колите (ХГЯК), возникшем после впрыскивания прокаин-пенициллина пациенту с предшествовавшим вазомоторным ринитом и крапивницей, а Rowe и сотр. описали больного, у которого ХГЯК развился после непрерывно повторяющегося парентерального введения инсулина. Повседневные наблюдения показали, что болеющие ХГЯК особенно чувствительны к некоторым лекарствам (38). При лечении сульфаниламидами, пенициллином и ПАСК нередко наблюдается более тяжелая эволюция болезни (38). Dubarry и сотр. считают, что весьма мало вероятно, чтобы аллергия сама по себе причиняла или поддерживала ХГЯК. Однако экспериментальные исследования показали, что если морским свинкам ввести сыворотку, взятую у больного ХГЯК, у 10 из 12 возникнут колитные изменения; сыворотка здоровых людей таких изменений не вызывает. Таких изменений не получается и в том случае, если сыворотку больных ХГЯК нагреть до 57° С. Это показывает, что для возникновения аллергической реакции играет роль комплемент, который уничтожается при 57°. Все еще не выяснены отношения между антителами в крови и аллергической реакцией, возникающей в слизистой толстой кишки. По

всей вероятности, образуются гетерологические антиколонные-антитела, так как, если кролику ввести экстракт из толстой кишки морской свинки, у кролика образуются антиколонные антитела. Если сыворотку такого кролика ввести здоровой морской свинке, то она заболевает колитом (10). Считают, что, наряду с пищевыми, бактериальными, физическими, химическими и некоторыми другими агентами, и лекарства могут аллергическим путем вызывать поражения эпителия слизистой оболочки толстой кишки. В дальнейшем уже подвергшийся поражению эпителий может сыграть роль антигена, причем в организме образуются антитела против него, т. е. против собственного кишечного эпителия (антиколонные аутоантитела); таким образом оформляется аутоиммуноагрессивный патогенетический механизм болезненного процесса.

Лекарственный эозинофильный аппендицит

Хотя и редко, после применения некоторых медикаментов, таких, как фенацетин, противомалярийные препараты, производные бутадиона, сульфаниламиды, пенициллин и др., получается картина острого аппендицита, протекающего с эозинофилей в крови и очаговой или диффузной эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки аппендикса. Обычно заболевание возникает у лиц с предшествовавшими другими аллергическими синдромами. Чаще всего аллергический характер патологического процесса остается невыявленным, и больных подвергают аппендэктомии (40).

Лекарственные эозинофильные гранулемы кишечника

Идеть речь о полипоидных псевдоопухолевых формациях, расположенных на широкой основе или широкой ножке, величиной от черешни до яблока, исходящих из подслизистой, которые могут развиваться как в тонком, так и в толстом кишечнике, хотя чаще всего наблюдаются в привратниковой части желудка.

Гистологически обнаруживают грануляционную ткань, фибробласты, фиброциты, обилие эозинофильных клеток и, в меньшем количестве, плазмоцитов, макрофагов, лимфоцитов и нейтрофильных гранулоцитов. Иногда наблюдается и эозинофилия крови, достигающая до 60%.

Клинически в зависимости от расположения эозинофильной гранулемы отмечаются явления стеноза и частичной непроходимости кишечника, а при изъязвлении — melaena. Диагностирование заболевания затруднительно. Клиническая картина и рентгенологическое исследование говорят об опухолевом процессе. Диагноз удается поставить во время или после операции при помощи патогистологического исследования. Послеоперационный прогноз благоприятен. Случаев рецидива или злокачественного перерождения не описано. Большинство авторов считают, что эозинофильные гранулемы и инфильтраты — аллергические заболевания и не имеют ничего общего с опухолями. Указывают на различные аллергогенные факторы, играющие этиологическую роль, такие, как энтеропаразиты, продукты питания и др. Известны следую-

щие лекарства, которые аллергическим путем могут вызвать эозинофильную гранулему: фенобарбитал, арсфенамин, дифедан и сульфаниламиды.

ЛЕКАРСТВА, ИЗМЕНЯЮЩИЕ ТОНУС И МОТОРИКУ КИШЕЧНИКА

Значительное количество лекарств в состоянии изменить тонус и моторику кишечника, вследствие чего получается запор или понос.

Запор — наиболее частое побочное явление при применении опиатов. Наряду с анальгетическим действием, они понижают и тонус гладкой мускулатуры. Вызываемый ими запор обусловлен, по всей вероятности, наступлением кишечной дискинезии и угнетением гастроколонного и других дефекационных рефлексов.

Атропин и синтетические холинолитики блокируют холинергическую стимуляцию гладкой мускулатуры, нарушая пассаж через кишечник. В значительных дозах они могут вызвать запор, а также и явления частичной непроходимости. Применение их у больных с тяжелым язвенным колитом опасно, так как может привести к возникновению острого токсического мегаколона. Запор возможен и при лечении хлорпромазином, либриумом, дориденом и фенацетином.

Противокислотные лекарства — карбонат кальция, гидроокись алюминия и Bismuthum subgallicum — часто применяемые при лечении язвенной болезни, также могут вызвать запор. Его можно предупредить, комбинируя прием этих лекарственных средств с солями магния, обладающими слабительным действием, фосфатом натрия, сульфатом натрия или магния.

Понос является частым осложнением при применении лекарственных средств. Он может обусловливаться функциональными нарушениями, т. е. изменением тонуса или усилением перистальтики и секреции вследствие действия лекарства, но может быть и признаком токсического поражения кишечника с соответствующими патоморфологическими изменениями. Обычно понос сопровождается диспептическими симптомами, тошнотой и коликообразными болями.

Преимущественно *функциональные поносы* наблюдаются при злоупотреблении слабительными средствами, из которых сравнительно нежно действуют лекарства, содержащие антраценовые производные: ревень, крушина, сенна и алоэ, а более грубо — Jalapin, Colocynthin и подофилин. Развитие поноса, полученного вследствие приема слабительных, зависит от наличия или отсутствия раздражения слизистой оболочки кишечника, которое в свою очередь связано с дозировкой слабительного и частотой и продолжительностью его применения. Причиной поносов, при которых на передний план выходят морфологические изменения в результате токсического поражения слизистой кишечника, могут быть следующие лекарственные средства: производные раувольфии — резерпин, серпазил, адельфан; гуанетидиновые производные — исмелин и др.; салуретики группы тиазидов; туберкулостатики—

чаще всего ПАСК и реже изониазид; соединения мышьяка; колхицин; сульфаниламиды; антибиотики, цитостатики, нитрофурантоиновые препараты—фурадонтин, орафуран; противомалярийные препараты — хлорохин; антишистосоматозные средства сурьмяной группы; дитиазанин (телмид), часто применяемое антигельминтозное средство, вызывающее понос в 40% случаев. Из применяемых внутрь противодиабетических препаратов понос могут вызвать карбутамидные производные — инвенол, надизан, глюцидорал и особенно бигуаниды — Glucophage и др.; в этих случаях следует немедленно прекратить прием лекарства (17).

Серьезным, но редким осложнением продолжительного применения слабительных средств является *гипокалиемия*. Кишечный секрет богат солями калия. Вследствие потерь калия при кишечной гиперсекреции получается парез кишечника, углубляющий запорный синдром. Это, в свою очередь, требует нового приема слабительных, что связано снова с потерей калия и т. д. — получается истинный порочный круг и оформляется мучительное патологическое состояние. Иногда после многолетнего применения слабительных наблюдаются при рентгенологическом исследовании тяжелые изменения в толстой кишке, напоминающие картину язвенного колита. Эти колитные изменения, описанные как «cathartic colon», выражаются в исчезновении гаустрации, особенно в проксимальной части толстой кишки, иногда с сужением, спастическими сокращениями и отсутствием рельефа слизистой на пораженном участке (53). Изменения могут распространиться и на концевой отдел подвздошной кишки, причем получается понижение тонуса илео-цекальных клапанов.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПРЯМОЙ КИШКИ И ЗАДНЕПРОХОДНОГО ОТВЕРСТИЯ

Лекарственные поражения прямой кишки и анального отверстия можно наблюдать в виде двух основных синдромов: коло-аноректального и генито-аноректального.

Лекарственный коло-аноректальный синдром

Чаще всего возникает в связи с лечением антибиотиками широкого спектра действия. Может протекать *клинически* с симптомами острого или хронического заболевания.

Острый коло-аноректальный синдром чаще всего развивается через 4—5 дней до месяца от начала лечения *антибиотиками*. Обычно ему предшествует продромальная стадия, которая выражается в том, что за несколько дней до появления коло-аноректальных симптомов больной жалуется на упадок сил, головную боль, отсутствие аппетита и подавленность. Заболевание начинается тупой болью в ано-ректальной области и зудом вокруг анального отверстия. Вскоре затем появляются потуги и боли. При потугах выделяется слизь и кровь, а при более серьезных поражениях ректо-сигмоида — псевдомембраны и частицы некротизи-

рованной слизистой. Потуги при остром коло-аноректальном синдроме настолько часты, что вынуждают больного к дефекации до 40 раз в сутки. Общее состояние нарушено; иногда наблюдается периферический колапс. *Патоморфологические изменения* выражаются в интенсивном покраснении и набухании слизистой заднего прохода, радиарных трещинах, интенсивном воспалении анальных сосочков и крипт. При наличии уже существовавших гемороидов обычно они воспаляются, кровоточат, тромбозируются, может получиться их выпадение и ущемление. Эти изменения причиняют острую боль в анальной области. При ректороманоскопии обнаруживают, что слизистая концевого отдела толстой кишки реагирует воспалительными изменениями, варьирующими от катарально-эрозивных до тяжелых язвенно-некротически-геморрагических картин. Коло-аноректальный синдром не обладает специфической гистоморфологической характеристикой. Биопсическое исследование указывает на тяжелый воспалительный процесс в слизистой оболочке прямой кишки, в который иногда вовлекается и подслизистый слой, с наличием обильной гранулоцитарной инфильтрации, небольшого количества лимфоцитов, а в некоторых случаях и с обилием эозинофильных лейкоцитов и плазматических клеток. Нами наблюдался коло-аноректальный синдром чаще всего при лечении производными тетрациклина и биомицином. При микробиологическом исследовании обнаруживают разнообразную флору: стрептококки, энтерококки, E. coli, реже стафилококки и синегнойную палочку. В неуточненном проценте случаев обнаруживают и Candida albicans. Клинически коло-аноректальный синдром возникает и развивается в виде различных по степени проктосигмоидита, сфинктерного проктита, криптита, папиллита и зуда заднего прохода. Трудно уточнить, является ли это аллергическим или токсическим лекарственным поражением. После прекращения антибиотического лечения и проведения местных противовоспалительных, анальгетических и успокаивающих зуд мероприятий обычно спустя неделю острые симптомы затихают. У некоторых больных наступает окончательное излечение, в то время как у других болезнь хронифицируется. Получается упорный хронический проктосигмоидит, хронический сфинктерный проктит и зуд заднего прохода, который нередко диагностируют неправильно как невродермит.

Хронический коло-аноректальный синдром — затяжное, упорное заболевание. Протекает с тупой тяжестью, болью, чувством полноты прямой кишки, трещинами, болями и зудом в анальной области, причем весьма часто по различным поводам (погрешности в диете, простуды, переутомления, нервное напряжение) обостряется. Появляются более сильные боли и потуги с выделением значительных количеств слизи, а иногда и крови. Зуд заднего прохода не проходит, кожа с опрелостями и расчесами, напоминающими изменения при экземе. Вокруг анального отверстия отсутствуют какие бы то ни было нагноения.

Лекарственный генито-аноректальный синдром

Принято считать, что оно возникает в результате комбинированного аллерго-биологического лекарственного поражения. *Клинически* болезнь выражается в покраснении кожи вокруг анального отверстия и половых

органов, анальных трещинах, покраснении мошонки, ректальных и вагинальных геморрагиях, жжении, зуде и болях в области заднепроходного отверстия, промежности и половой щели. Нередко генито-аноректальный синдром сопровождается хейлитом и стоматитом. *Прогноз* заболевания благоприятный. С прекращением приема антибиотика и проведением местной противовоспалительной, противозудной и болеутоляющей терапии, а также и после общего лечения, направленного на восстановление нарушения, если есть таковое, эйбиотического бактериального равновесия в кишечнике, дезинтоксикации и десенсибилизации, обычно за 2—4 недели болезненные проявления затихают. Сравнительно редко наблюдаются хронифицирование и неподдатливость лечебным мероприятиям.

Анальные изменения вследствие местного лечения

Множество лекарственных средств, применяемых в анальной области в виде мазей, промываний и суппозиториев, могут вызвать воспалительные и пруригинозные реакции. Таковы антибиотики, антигистаминовые препараты, локальные анестетики, ментол, фенол, нитрат серебра, резорцин и сульфаниламиды. Иногда лекарство является провоцирующим фактором латентно существовавшего воспалительного, соответственно зудящего анального дерматоза при существовавшем до того времени местном или общем заболевании — псориазе, dermatitis seborrhoica, экземе иной этиологии, монилиазе, эпидермофитии стопы, бактериальной инфекции, энтеробиозе, сахарном диабете, лимфомоноцитозе, полицитемии, трещинах анального отверстия, геморроидах, свищах, выпадении слизистой оболочки заднего прохода, папиллите, криптите и др.

У всех больных дерматитом области заднего прохода и промежности или с зудом в области заднепроходного отверстия следует учитывать возможность того, что заболевание обусловленно применением лекарственного средства, которое следует немедленно прекратить.

Лечение воспалительных и зудящих, обусловленных приемом лекарства, дерматозов заднего прохода и промежности осуществляется путем обмывания анальной области раствором борной кислоты и оливковым маслом; следует избегать раздражающих средств и подмывания водой с мылом. Если после этого воспаление не успокоится и зуд не прекратится, то предпринимают тщательное вымывание области заднего прохода водой и нераздражающим мылом с очищением анальных складок от возможно оставшихся твердых каловых частиц. При наличии выраженных воспалительных изменений следует накладывать теплые примочки с раствором перманганата калия, а затем всю область смазывать 1% гидрокортизоновой мазью или 0,1% преднизолоновым кремом. Гидрокортизон является средством выбора при сухом дерматите, а также и при анальном зуде без видимых морфологических изменений. Наряду с местным лечением больному хорошо прописать седативные и психофармакологические средства.

Изменения в прямой кишке вследствие местного лечения

Проктит и проктосигмоидит могут возникнуть вследствие местного применения лекарств в виде клизм и суппозиториев. Речь идет о непосредственном раздражающем действии лекарства на слизистую оболочку прямой кишки и, реже, о контактной аллергической реакции. Катаральный проктит может развиться при клизмах с концентрированными растворами антисептиков — перманганата калия, лизола, карболовой кислоты и др. Геморрагический проктит с эрозиями и изъязвлением получается в результате применения несвежего паральдегидного раствора. На прямую кишку аспирин оказывает такое же действие, как и на остальные слизистые оболочки. Он может вызвать геморрагический проктит (36).

ВТОРИЧНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ КИШЕЧНИКА ПРИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЯХ ДРУГИХ ОРГАНОВ

Нередко заболевания тонкого и толстого кишечника возникают в причинно-следственной связи с патологическими поражениями других органов. Эти вторичные болезненные изменения кишечника выражаются в морфологических и функциональных или только в функциональных нарушениях. Такие патологические взаимоотношения могут возникнуть и при различных лекарственных поражениях большинства органов и систем с внекишечной локализацией. В таких случаях действие вредящего лекарственного агента направленно не непосредственно на кишечник, а поражает тот или иной орган или систему вне его. Следствием его является возникновение патологических изменений кишечника, развивающихся по различным патогенетическим механизмам: нервно-рефлекторным, эндокринным, дисметаболическим, гипоксическим, застойным, эндотоксическим, токсоэлиминационным, гипосекреторным, пассажно-микробным и др. При лекарственных поражениях кишечника, печени, желчных путей, поджелудочной железы, нервной системы, сердечно-сосудистой системы, желез внутренней секреции, крови и кровотворных органов, моче-полового аппарата и пр. могут развиться энтериты, энтероколиты и колиты или функциональные кишечные нарушения. В клинической картине этих заболеваний на передний план выступает нарушение тономоторной функции, хотя почти всегда отмечается нарушение и других функций: секреторной, экскреторной, пищеварительной, резорбционной и иммунозащитной.

Морфологические изменения обычно катарального типа и чаще всего имеют поверхностный характер. Воспалительные инфильтраты, поражающие слизистую кишечника, редко проникают вглубь сквозь lamina propria.

Функциональные нарушения бывают различными, причем могут поражаться избирательно одна или несколько физиологических функций.

В результате этих морфологических и функциональных нарушений оформляются соответствующие клинические картины поражений кишечника, причем на передний план выступают нарушения стула: диаррический, соответственно констипационный синдром.

Не будем перечислять многочисленные лекарства, которые могли бы оказать поражающее действие тем или иным путем на различные органы и системы: они изложены в соответствующих разделах настоящей монографии. Однако считаем необходимым подчеркнуть, что вторичные хронические энтероколиты и вторичные хронические энтероколодискинезии могут возникнуть при лекарственных патологических поражениях органов и систем внекишечной локализации.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Базан, О. Л. Арх. патологии,* 10, 1958, 25. — 2. *Гейберг, В. Вопросы питания,* 4, 1967, 44. — 3. *Димов, Ив.* Изв. инст. хранене, 1967, — 4. *Янчев, В. и др.* Научни трудове на ИСУЛ, 1963. — 5. *Allanby, K. D. Tidsskr. Norsk. Laegefoo,* 77, 1957, 1181—1191. — 6. *Backer, R. D. Arch. of Path.,* 44, 1947, 495—496. — 7. *Beyrer, K. Med. Klin.,* 1959, 487—490. — 8. *Bariatti, R. Biol. Zat.* (Milano), Supll. J, 1953, 1—220, 195. — 9. *Bernhart, G.* Цит. по 65. — 10. *Bernier, J. J. Arch. Mal. Appar. digest.,* 51, 1962, 1161. — 11. *Birnbaum, D. Gastroenterology,* XIV, 1961, 345. — 12. *Bogsch, H. Acta radiol.* (Stockholm), 39, 1953, 219—224. — 13. *Böhm, C. Dermatologia,* 115, 1957, 459.— 14. *Brwon, R. K. Am. Surg.,* 150, 1959, 790—798. — 15. *Bruce, D. Ann. Surg.,* 155, 1962, 768—781. — 16. *Bunger, P. Medizinische,* 4, 1958, 9, 1317—1326. — 17. *Clarke, B. F. Lancet,* 1, 1965, 1248. — 18. *Cramer, H. Arztl. Forsch.,* 16, 1962, 53—59. — 19. *Dubary, J. J. Arch. Mal. Appar. Digest.,* 48, 1960, 897—906. — 20. *Dvorsky, W.* Zbl. *Bakt. J.,* 183, 1961, 341—351.

21. *Ecker, J. A. Amer. J. Gastroent.,* 39, 1963, 362. — 22. *Ehrhart, H. Klin. Wschr.,* 40, 1962, 622—631. — 23. *Eikhoff, W. Verh. Dtsch. Ges. inn. Med.,* 58, 1952, 101—104. — 24. *Eisert, J. Terap. Gegenw.,* 101, 1962, 244. — 25. *Floch, M. H. Gastroenterology,* 48, 1965, 430. — 26. *Fornet, F. Academiai Kiado,* II, 1959, 119—142. — 27. *Freksen, E. Dtsch. Ges. inn. Med.,* 63, 1957, 108—122. — 28. *Gerhartz, H. Verh. Ges. inn. Med.,* 68, 1962, 252—255. — 29. *Goldraber, M. B. Gastroenterology,* 33, 1957, 434—456. — 30. *Gumpel, R. Arch. Int. Med.,* 99, 1957, 660—668. — 31. *Gutmann, M. J. DMW,* 59, 1933, 1281—1283; 1320—1431. — 32. *Hallermann, F. Med. Klin.,* 308, 1958, 310—314. — 33. *Hampel, K. E. Verch. dtsch. Ges. inn. Med.,* 68, 1962, 256—259. — 34. *Hansen, K.* Alergie. Stuttgart, G. Thieme, 1957. — 35. *Heilbrun, N. Radiology,* 65, 1955, 549. — 36. *Heinz, R. und Mitarb.* Erkrankungen durch Arzneimittel, G. Thieme, 1966. — 37. *Heny, F. In:* Kuemmerle, H. P., H. Senn, P. Rentchnick, N. Goosens. Klinik und Therapie der Nebenwirkungen. Stuttgart, G. Thieme, 1960, 599—678. — 38. *Hoffmann, H. Allergie und Asthma,* 7, 1961, 189—197. — 39. *Jakobson, E. E. Amer. J. Med.,* 28, 1960, 524. — 40. *Jaffe, R. Verh. dtsch. Ges. Path.* 34, 1950, 296—303.

41. *Kaiser, R. Arch. Chir.,* 188, 1937, 36. — 42. *Kalkhoff, K. W. Münch. med. Wschr.,* 100, 1958, 957. — 43. *Katsch. G. Hb. Inn. Med.,* III, 1953, 2, 91—92. — 44. *Klien, H. Virchows Arch.,* 320, 1951, 93—137. — 45. *Kligmann, A. M. JAMA,* 149, 1952, 979. — 46. *Konemann, E. W. Arch. Surg.,* 78, 1959, 923—927. — 47. *Kramer, J. R. H. Lancet,* XXVI, 1948, 666, II. — 48. *Kuelmmerle, H. P. und Mitarb.* Klinik und Therapie der Nebenwirkungen. Stuttgart, G. Thieme, 1960. — 49. *Kuelmmerle, H. P. Medizinische,* VII, 1957, 9, 715—719. — 50. *Lamay, F. Press. med.,* 65, 1957, 1037. — 51. *Lendee, L. Klin. Wschr.,* 37, 1959, 1230. — 52. *Lyon, E. Ther. Gegenw.,* 101, 1962, 244—247. — 53. *Marshak, R. H. Amer. J. Dig. Dis.,* 5, 1960, 724. — 54. *Meyler, L.* Schädliche Nebenwirkungen von Artneimitteln. Wien, Springer Verl., 1956. — 55. *Meythaler, F. Verh. Dtsch. Ges. inn. Med.,* 67, 1961, 505—512. — 56. *Molers—Ferrandis. Med. espan.,* 15, 1951, 31. — 57. *Möliks, G. Zbl. Path.,* 94, 1956, 489—498.— 58. *Moore, J. B. Gastroenterology,* 42, 1962, 764. — 59. *Mordasini, E. R.* Tuberculostatica. In: Kuelmmerle und Mitarb. Klinik und Therapie der Nebenwirkungen. Stuttgart, G. Thieme, 1960. — 60. *Morris, G. E. Arch. Derm.* (Chicago), 75, 1957, 333.

61. *Napp, I. N.* Die Sexualhormone. In: Kuelmmerle und Mitarb. Klinik und Therapie der Nebenwirkungen. Stuttgart, G. Thieme, 1960. — 62. *Nezelof, C. Sem. Hop. Ann. de Pediatr.,* 9, 1957, II, 531. — 63. *Olansky, S. Arch. Derm. Syph.* (Chicago), 69, 1954, 600. — 64. *Peplau, G. Zbl. Chir.,* 79, 1954, 1813—1815. — 65. *Pietsch, P.* Pathologie und Klinik medikamentöser Schäden des Verdauungskanals, Jena, Fischer, 1965. — 66. *Plenert, W. Dtsch. Ges. Wes.,* 42, 1955, 1374. — 67. *Poche, R. Ärztl. Wschr.,* 10, 1955, 149—155. — 68. *Polemann, G.* Klinik und Therapie der Polzkranheiten. Stuttgart, G. Thieme, 1961. — 69. *Rentschnick, P.* Cytostatica. In: Kuelmmerle H. P. und Mitarb. Klinik und Therapie der Nebenwirk. — 70. *Rieckert, P. Dtsch. med. Wschr.,* XVII, 1955, 6, 855—859, 863—864.

71. *Rothfeld, B., D. Osborn. Amer. J. Dig. Dis.,* 8, 1963, 763. — 72. *Rowe, A. H., A. Rowe, K. Uyeyama. Acta med. Scand.,* 151, 1955, 139—151. — 73. *Schper, J. Z. Hautu.*

Geschl. Krankh., 21, 1956, 59—74. *Schaub, F. Internist*, 31, 1962, II, 431—437. — 75. *Sen..., H. Virchows Arch. Path. Anat.*, 335, 1962, 678—682. — 76. *Schroeder, H. Klin. Wschr.*, 33, 1955, 278. — 77. *Senn, A. Praxis*, 42, 1953, 407. — 78. *Shanbron, Rapoport. Ann. int. Med.*, 48, 1962, 655. — 79. *Scherlock, P. Arch. Int. Med.*, 110, 1962, 102—107. — 80. *Siebels, H. Internist*. 3, 1962, 741—746.

81. *Steuzel, W. Zschr. Hyg.*, 149, 1962, 32—34. — 82. *Susanow, D. A. Gastroenterology* (Am.), 33, 1957, 943—951. — 83. *Terplan, K. Zbl. allg. Path.*, 94, 1955—1956, 214—215. — 84. *Thurner, J.* In: Kuelmmerle und Mitarb. Klinik und Therapie der Nebenwirkungen. Stuttgart, G. Thieme, 1960. — 85. *Tobber, W., W. Minder. Helv. Paediatr. Acta*, 9, 1954, 209—230. — 86. *Tomaczewski, W. Brit. med. j.*, I, 1951, 388. — 87. *Trier, J. S. Gastroenterology*, 42, 1962, 772. — 88. *Visintine, R. E. Lancet*, I, 1961, 341. — 89. *Vitale. J. S. J. Labor. a. clin. Med.*, 43, 1954, 583—594. — 90. *Weber, W. Verh. dtsch. Path. Ges.*, 39, 1955, 128—132. — 91. *Wegman, T. Ergebn. inn. Med.*, 8, 1957, 457—517. — 92. *Welsch, R. A. Arch. of Path.*, 57, 1954, 379—382. — 93. *Werner, M. Verh. dtsch. Ges. inn. Med.*, 63, 1957, 457—467. — 94. *Wittoesch, J. H. Colon-Rectum*, I, 1958, 172—180. — 95. *Wunderlich, C. Med. Welt.*, 2, 1963, 88—92.

ПОРАЖЕНИЯ ТОНКОГО КИШЕЧНИКА ПРИ ЛЕЧЕНИИ САЛУРЕТИКАМИ И КАЛИЕВЫМИ СОЛЯМИ

В 1964 г. Sindholmer и сотр. и Backer и сотр. сообщили об изъязвлении тонкой кишки у больных при лечении *тиазидовыми диуретиками* и *калиевыми солями*. За этими сообщениями последовали другие; до последнего времени число подобных случаев достигло нескольких сот (1, 16)

Неспецифические ульцеро-стенозирующие изменения тонкой кишки известны давно, но их число было совсем незначительным. Такие изменения наблюдались при тяжелых эндокардитах, некоторых инфекциях — при брюшном тифе, гистоплазмозе, узелковом периартрите и др. Резкое учащение неспецифических ульцеро-стенозирующих энтеритов отмечается с 1961 г. — момента введения комбинированного лечения тиазидовыми диуретиками и калиевыми солями. Из последних чаще всего назначают хлорид калия в особых, растворяющихся в кишечнике — энтеросольвентных — таблетках. Мнения сходятся на том, что ульцерогенный эффект этого лечения обусловливается калием, а не тиазидом. Такие же как у человека ульцеро-стенозирующие изменения тонкой кишки удалось получить и у подопытных животных, главным образом собак, которым вводили соответствующие дозы хлорида калия (8, 21).

Патогенетический механизм поражения тонкой кишки калиевыми солями еще не вполне выяснен. Предполагавшееся прежде непосредственное, точнее контактное ульцерогенное действие теперь считают мало вероятным. По мнению Boley и сотр., первичным в этих случаях следует считать поражение венозных сосудов кишечной стенки с последующей недостаточностью и геморрагическими инфарктами. Хроническая сердечная недостаточность и связанный с нею застой, отмеченные у большинства леченных салуретиками (салидиуретиками) и калиевыми солями, благоприятствуют ульцерогенному эффекту.

Наиболее ранними *патоморфологическими проявлениями* при поражениях тонкой кишки калиевыми солями, наблюдавшимися до настоящего времени только у подопытных животных, являются ишемия слизистой и начальные геморрагические инфаркты. В выраженных случаях наблюдаются характерные изъязвления, острые или хронические, в за-

висимости от своего развития. Изъязвления обычно множественные и находятся главным образом в тощей кишке. Острые язвы достигают размеров 4—5 см и расположены поперек кишки. У них ясно очерченные края, чистое дно, причем они напоминают с виду активную язву при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. В ряде случаев язвенный процесс поражает и мышечный слой кишечной стенки, доходя вплоть до серозной оболочки. В хронических случаях наблюдаются фиброзно-стенозирующие изменения, охватывающие в основном мышечный слой и серозную оболочку и приводящие к различным по степени сужениям просвета, вплоть до закупорки кишки.

Частота ульцеро-стенозирующих поражений тонкой кишки у больных, леченных салуретиками и калиевыми солями, не уточнена. Предполагают, что такие поражения развиваются чаще у пожилых больных, у больных с тяжелой сердечной декомпенсацией, которых в течение долгого времени лечили большими количествами калиевых солей в энтеросольвентных таблетках. Предполагавшееся прежде потенцирующее ульцерогенез действие препаратов наперстянки в настоящее время отвергают (21).

Клинические проявления язв тонкой кишки, вызванных применением калиевых солей, зависят от выраженности патоморфологического субстрата. Острые изъязвления дают сильные коликообразные боли в области около и ниже пупка, неукротимую рвоту, кровавые поносы. При прободении, весьма часто в подобных случаях, наступает резкое ухудшение общего состояния и признаки быстро прогрессирующего перфоративного перитонита. Хронические случаи отличаются симптомами различных степеней стеноза тонкого кишечника: схваткообразные боли, рвота содержимым кишечника, водно-электролитные нарушения. При полной непроходимости — задержка газов, вздутье живота, неукротимая рвота, тяжелое и быстрое ухудшение общего состояния, коллапс.

Правильный диагноз ульцеро-стенозирующих поражений при лечении салуретиками и калиевыми солями, если имеются сведения об их применении, не представляет труда. Значение имеют указания больных о предшествовавших продолжительных сердечно-сосудистых заболеваниях, о сердечной декомпенсации или отеках иного характера, леченных этими средствами. При возникновении нарушения кишечной проходимости большое диагностическое значение имеет рентгенологическое исследование. В ряде случаев приходится прибегать к лапаротомии, нередко переходящей в лечебную.

Прогноз ульцеро-стенозирующих поражений тонкой кишки при лечении салуретиками и калиевыми солями заметно ухудшается наличием основного заболевания, требующего этого лечения. Предполагают, что лекарственных поражений тонкой кишки можно избежать или свести к минимуму, если вместо хлорида калия назначать раствор ацетата калия или какого-либо эффервесцентного препарата калия (15).

Лечение поражений тонкого кишечника калием предусматривает в первую очередь прекращение применения лечения калием. Развившиеся язвы лечат противоспастическими средствами — атропином, папаверином, busколизином, антиспазмином и пр., диетой, солями висмута, лучше всего в виде так наз. висмутого молока (эмульсия с гуммиарабиком). При подозрении на прободение или закупорку тонкой кишки — лапаротомия, часто с резекцией пораженного сегмента.

ПОРАЖЕНИЯ ТОНКОГО КИШЕЧНИКА ПРИ ЛЕЧЕНИИ АНТИКОАГУЛИРУЮЩИМИ СРЕДСТВАМИ

Поражения органов пищеварения, выражающиеся в различных по степени кровоизлияниях — от едва заметных до тяжелой кровавой рвоты и melaena, являются ранним и частым проявлением лечения *антикоагулянтами*. По данным Askey, они наблюдаются приблизительно у 0,1% лечащихся. Эти поражения являются выражением дискразических изменений в свертывании крови и обычно исчезают после прекращения лечения. Однако в ряде случаев могут развиться более сложные клинические синдромы, в основном связанные с тонким кишечником.

Поражения тонкой кишки могут получиться при лечении *антикоагулянтами прямого действия* гепарином и гепариноидами, и *непрямого действия* средствами кумаринового и фенилиндандионового ряда. Частота и тяжесть этих поражений зависят в значительной степени от естества препарата, продолжительности лечения и состояния почек и печени. Принято считать, что естественные антикоагулянты обладают менее значительным поражающим действием по сравнению с синтетическими. В то время как кровоизлияния могут развиться уже в течение первых 2—3 дней от начала лечения антикоагулянтами, специфические поражения и синдромы обычно наблюдаются после продолжительного их применения — от нескольких месяцев до года и больше. Поражающий эффект антикоагулянтов усиливается под действием принимаемых одновременно с ними салициловых препаратов, гормонов надпочечников, бутазолидина и ряда антибиотиков, подавляющих синтез вит. К — хлоромицетин, тетрациклин, неомицин, стрептомицин и пр. (18, 19).

Геморрагический энтерит особенно часто наблюдается при лечении гепариноидами (ликвемин, тромбостоп и др.) (12) и обусловлен их прямым токсическим действием на капилляры кишечной стенки.

Патоморфологически обнаруживают тяжелые дегенеративные и воспалительные изменения и массивные изъязвления слизистой.

Клинически геморрагический энтерит при лечении гепариноидами выражается в приступообразных болях вокруг пупка, частом кровавом стуле, склонности к коллапсу. Больные быстро истощаются и приходят в состояние глубокого нарушения водно-минерального равновесия. Нередко наблюдаются и кровоизлияния из слизистых, гематурия и пр.

Диагноз геморрагического энтерита при лечении антикоагулянтами облегчается появлением общей кровоточивости. При рентгенологическом исследовании обнаруживают изменения рельефа и динамики тонкой кишки. Значение имеет также отсутствие признаков инфекционного заболевания кишечника — сальмонеллеза, шигеллеза, кокковых инфекций.

Лечение геморрагического энтерита состоит, в первую очередь, в прекращении всякого антикоагулирующего лечения. При поражениях гепарином и гепариноидами назначают протамина сульфат в высоких дозах; для восстановления водно-электролитного баланса — переливание крови, предпочтительно свежей, вливания сыворотки и кровезамещающих жидкостей; при сильных болях и мучительных поносах — тинктуру опия, болеутоляющие средства, кальциевые и висмутовые соли.

Непроходимость тонкой кишки при лечении антикоагулянтами (*антикоагулянтная непроходимость* — 11, *дикумариновая непроходимость* — 13). До сих пор описано около 50 случаев, главным образом при лечении *дикумариновыми препаратами:* наблюдались, однако, и после лечения гепарином и гепариноидами (14). Такая непроходимость тонкого кишечника развивается в основном у пожилых больных, чаще у мужчин, у которых уже были поражения сосудов.

Патоморфологический субстрат непроходимости тонкой кишки при лечении антикоагулянтами выражается в кровоизлияниях из стенки тонкой кишки. Это обычно множественные кровоизлияния, достигающие в некоторых случаях 20 и более сантиметров длины, иногда охватывающие кишку по всей окружности, и расположенные под серозной или под слизистой оболочками. Охваченные кровоизлиянием части кишки кажутся утолщенными и затвердевшими, напоминают сосиски. Ясно видны субсерозные гематомы в виде ярко-красных припухлостей на поверхности кишки; субмукозные гематомы выпячиваются в просвет кишки — до полной ее закупорки; кишечные складки утолщены и отечны. В большинстве случаев наряду с оформившимися гематомами в стенке наблюдаются и множественные точечные кровоизлияния в слизистую, кровоизлияния в брыжейку, в свободную брюшную полость и в забрюшинное пространство (4, 14). Патогенетически кровоизлияния из стенки тонкого кишечника при лечении антикоагулянтами обусловлены расстройством в свертывании крови и прямым токсическим эффектом лекарственного средства на капилляры кишечника.

Клинические проявления непроходимости тонкой кишки при лечении антикоагулянтами различны — в зависимости от природы, быстроты, локализации и выраженности кровоизлияний. В принципе, имея в виду различную выраженность и сочетание этих моментов, могут оформиться паралитическая или механическая непроходимость.

Паралитическая непроходимость при лечении антикоагулянтами наблюдается сравнительно чаще: в 11 из всех собранных Rebut 17 случаев. Развивается обычно при множественных гематомах кишечной стенки. Клинически паралитическая непроходимость наступает медленно и выражается вздутьем живота, прекращением стула и выделением газов, рвотой содержимого тонкого кишечника и, по крайней мере вначале, сравнительно легкими общими симптомами. Объективно находят различный по степени метеоризм, отсутствие перистальтики. С течением времени состояние больного прогрессирующе ухудшается, особенно, если к кровоизлияниям в кишечник присоединятся и кровоизлияния в брюшную полость и забрюшинное пространство.

Механическая непроходимость наблюдается чаще всего при единичных массивных быстро растущих гематомах подслизистой. Заболевание начинается внезапно сильной приступообразной болью вокруг и ниже пупка, неукротимой рвотой, сначала несколькократным кровавым стулом. Состояние больных быстро ухудшается. Объективно находят напряженную брюшную стенку; можно нащупать утолщенную и увеличенную кишечную петлю. Вначале улавливается усиленная, шумная перистальтика.

Диагноз непроходимости тонкой кишки вследствие лечения *антикоагулянтами* при наличии сведений о таком лечении и при генерализиро-

ванной кровоточивости не представляет особого труда. Природа непроходимости — паралитическая или механическая — уточняется характерной клинической картиной и объективной находкой, а также и рентгенологическим исследованием — Askey различает несколько типов изменений кишки: в виде отдельных шипов, спиралей и пр.

Лечение. Первым лечебным мероприятием при подозрении на непроходимость вследствие действия антикоагулянтов является прекращение лечения этими средствами. Если непроходимость развилась при лечении гепарином или гепариноидами, назначают протамина сульфат, при кумариновых и дикумариновых производных — большие дозы вит. К и переливание свежей крови. При недостаточно благоприятном эффекте консервативного лечения следует прибегнуть к оперативному вмешательству в зависимости от находки. Имея в виду, что лечение антикоагулянтами обычно назначают людям с болезнями сердечно-сосудистой системы и часто сопутствующей общей кровоточивостью, результаты подобного лечения часто могут оказаться плохими.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Andersen, M. et al. Amer. J. Surg.*, III, 1966, 120. — 2. *Asatoor, A. M. et al. Lancet*, II, 1963, 733. — 3. *Backer, D. R. et al. JAMA*, 190, 1964, 586. — 4. *Beamish, R. E. et al. Lancet*, II, 1961, 390. — 5. *Blackwell, B. Lancet*, II, 1963, 414. — 6. *Blackwell, B. Lancet*, I, 1964, 530. — 7. *Blackwell, B. Lancet*, I, 1965, 938. — 8. *Boley, S. J. et al. JAMA*, 192, 1965, 763. — 9. *Boley, S. J. et al. JAMA*, 193, 1965, 1001. — 10. *Engelman, K. JAMA*, 189, 1964, 81. — 11. *Hafner, C. D. et al. JAMA*, 182, 1962, 947.— 12. *Hardwegg, W. et al. Klin. Wschr.*, 49, 1957, 778. — 13. *Kirschmair, M. Med. Welt*, 431, 1963. — 14. *Kromer, R. A. et al. Arch. Intern. Med.*, 113, 1964, 213. — 15. *Lancet* (Ed.) II, 1965, 130. — 16. *Lawrason, F. D. JAMA*, 191, 1965, 116. — 17. *Lindholmer, B. et al. Acta Chir. Scandinav.*, 128, 1964, 310. — 18. *Magid, E. Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 14, 1962, 565. — 19. *Rabat, A. M. H. Thèse de Paris*, 1962. — 20. *Renger, F. et al. Z. Ärztl. Fortb.*, 57, 1963, 29. — 21. *Watson, M. R. et al. Amer. J. Surg.*, 112, 1966, 421.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Сложная регуляционная система поджелудочной железы и высокая биологическая активность ее структур — ацинарные клетки, островки Лангерганса, канальцевый эпителий — обусловливают значительную ранимость этого органа и его широкое участие в ряде патологических состояний. Проявления поражений поджелудочной железы большей частью отличаются клинической невыраженностью и однотипностью и очень часто теряются среди клинических симптомов, сопутствующих поражения других органов. Этим своеобразием патогенеза и объясняется незначительная известность лекарственных поражений поджелудочной железы. Если же учесть своеобразную структуру и функциональные особенности этого органа, то следовало бы предположить, что такие поражения на самом деле нередки.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ ВНЕШНЕЙ СЕКРЕЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Угнетение всей экзокринной функции — канальцевой и ацинарной — поджелудочной железы наблюдается при лечении большими дозами *холинолитических препаратов — естественных* (атропин и белладонна, скополамин) и *синтетических* (бантин, пробантин, антренил и др.). По данным Dreiling, некоторые из холинолитиков пипиридинового ряда в состоянии тормозить экзокринную функцию поджелудочной железы до 95%. Hudock и др. удалось подавить до 40% экзокринной функции поджелудочной железы серотонином. Интересный эффект на экзокринную функцию поджелудочной железы оказывает ацетазоламид (диамокс, фонурит). Предполагают, что секрет канальцевого эпителия в значительной степени обусловлен активностью карбоангидразы, которой особенно богаты клетки этого эпителия (2). Угнетение активности этого энзима даже лечебными дозами ацетазоламида может привести к снижению до 50% экзокринной секреции железы. Существуют различные мнения в связи с секретогенным действием *кортикостероидных гормонов* и *АКТГ*. По данным Певчих, это действие зависит в значительной мере от базальной секреции железы. При пониженной секреции лечение этими препаратами приводит к ее нормализации, а при нормальной секреции — к ее повышению. Интересны исследования Шлыгина и сотр. Используя некоторые *антиметаболиты* — аминоптерин (антиметаболит фолиевой кислоты) и 3-ацетилпиридин (антиметаболит никотиновой кислоты) им удалось полностью прекратить экзокринную секрецию пожелудочной железы с чувствительным понижением величин энзимов и бикарбонатов.

Лекарственное угнетение экзокринной функции поджелудочной железы почти не имеет *клинических проявлений:* по-видимому, угнетение этой функции компенсируется повышенной секрецией кишечных энзимных систем.

Лекарственная инактивация панкреатических энзимов. Концентрация ряда лекарственных средств в двенадцатиперстной кишке заметно выше, чем в других отделах пищеварительной системы. Эта концентрация обусловливается, с одной стороны, наличием все еще не подвергшихся всасыванию количеств лекарственных веществ, а, с другой — поступлением других с желчью и панкретическим соком. Подобные явления имеют особое значение при лечении *антибиотиками тетрациклинового ряда,* которые выделяются в довольно высоких концентрациях (до 128 мм/мл) и в неизменном виде с желчью (21). Исследования Dickhoff и др. показали, что такие концентрации могут оказать угнетающее воздействие на активность ряда панкреатических энзимов. Угнетающий эффект тетрациклиновых препаратов на панкреатические энзимы усиливается наличием солей кальция и уменьшается солями желчной кислоты. По мнению Rick, ингибирующий эффект ряда антибиотиков на панкреатические энзимы, главным образом на липазу, едва ли имеет практическое значение, и его вряд ли можно было бы обвинить в диспептических явлениях, весьма часто развивающихся при лечении антибиотиками.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПАНКРЕАТИТЫ

Еще недавно лекарственные поражения поджелудочной железы считались казуистической редкостью. Однако за последние годы они наблюдаются сравнительно часто, причем наряду с их числом растет и число лекарственных средств, которые могут стать причиной их появления. По сведениям Scott, в настоящее время известно свыше 20 лекарственных средств, применение которых может сопровождаться развитием острого панкреатита.

Среди *лекарственных панкреатитов* сравнительно давно (с 1955 г. — Linker) известны панкреатиты, обусловленные лечением кортикостероидами и АКТГ — так наз. «стероидные панкреатиты». Действительную *частоту* этих панкреатитов установить очень трудно. В литературе имеются сообщения лишь об единичных случаях или небольших группах — по 3—5 больных. Обычно это больные, получавшие в течение долгого времени большие дозы кортикостероидов по другим показаниям, чаще всего по причине ревматоидного артрита, нефротических состояний и пр. По Barr и сотр. (4), стероидный панкреатит сравнительно реже встречается у детей. В то время как этот панкреатит редко выявляется клинически, удивительно часто его наблюдают на вскрытии — по Carone и сотр. (4), — у 28,5% из 54 больных, которых долго лечили кортикостероидами. Поражения поджелудочной железы типа острого панкреатита удалось получить и у подопытных животных, главным образом у кроликов, после продолжительного введения этих гормонов.

Точные *патогенетические механизмы* стероидного панкреатита еще не вполне выяснены. Выраженное в свое время предположение Barr и сотр. об аллергическом происхождении этого заболевания, по-видимому, верно только в отношении единичных случаев. По Nelk (16), вследствие нарушения гормональной регуляции повышается вязкость панкреатического сока, который осаждается в канальцах и приводит к застою сока с последующим активированием энзимных систем. Это предположение подкрепляется и частой аутопсионной находкой сгущенного секрета с закупоркой и расширением мелких канальцев. Несомненно, в возникновении стероидного панкреатита играют роль и некоторые из проявлений основного заболевания, такие, как, гиперлипемия при нефротических состояниях, иммунные аберрации при ревматоидом артрите и пр. По-видимому, природа препарата особого значения не имеет: стероидные панкреатиты наблюдались при приеме как «старых» гормональных препаратов, так и новейших полусинтетических стероидов.

Клинически стероидные панкреатиты могут иметь весьма разнообразные симптомы. У значительного числа умерших на вскрытии обнаруживали панкреатит, проявлений которого при жизни не наблюдалось. У нашего больного язвенным колитом, которого интенсивно лечили кортикостероидными гормонами, на вскрытии обнаружили тяжелый некротический панкреатит при полном отсутствии его проявлений при жизни. По-видимому, продолжительное гормональное лечение в таких случаях серьезно меняет чувствительность и реактивность больного — так наз. «маскирующий эффект» Nelk'а. По мнению этого же автора,

стероидные панкреатиты выявляются клинически чаще всего при прекращении лечения или уменьшении дозировки лекарства.

В выявленных случаях клинические проявления и лабораторные данные при стероидных панкреатитах такие же, как и при «спонтанном» остром панкреатите. Следует отметить подчеркнуто тяжелые морфологические проявления и почти всегда смертельный исход. Эти особенности проявлений, течения и исхода стероидных панкреатитов обусловлены как собственно изменениями в железе, так и основным заболеванием.

Правильный *диагноз* острого стероидного панкреатита в тех случаях, когда известно основное заболевание и то, что его лечили кортикостероидными препаратами, не составляет особого труда. Трудность постановки диагноза наблюдается в случаях с нечетко выраженными, соответственно отсутствующими клиническими и лабораторными симптомами. Так, из 6 случаях, наблюдавшихся Nelk и сотр., правильным оказался диагноз только у одного, в то время как у остальных предполагали наличие прободения стероидных язв, что привело к ненужным и опасным хирургическим вмешательствам.

Хлортиазидные панкреатиты. В 1959 г. Johnston и сотр. сообщили о четырех случаях острого панкреатита у больных, которых долгое время лечили хлортиазидом. Позже появились сообщения о поражениях поджелудочной железы и при лечении другими салуретиками — гидротоном (салуретин, хлорталидон и др.), эзидрексом (дегидратин-нео, гидрохлортиазид) и др.

Патогенетические механизмы поражений поджелудочной железы при продолжительном лечении салуретиками не уточнены. Прямого поражения панкреатических структур этими лекарственными средствами и их метаболитами не обнаружено. Вероятнее предположить аллергическую природу поражения. По наблюдениям Schanklin, салуретики повышают секрецию антидиуретического гормона, что приводит к увеличению вязкости секретируемого панкреатического сока, который может оседать в канальцах и приводит к задержке сока со всеми ее последствиями. Cornisch и сотр. (5) наблюдали различные по степени повышения энзимных величин в крови у 10 из всего 20 больных, которых лечили хлортиазидом; теми же авторами получены в 7,1% тяжелые некротические изменения поджелудочной железы у мышей, которым вводили этот диуретик в течение месяца.

Клинические и лабораторные данные хлортиазидных панкреатитов такие же, как и при стероидных панкреатитах.

Поражения поджелудочной железы наблюдались и при лечении большими дозами вит. D, изониазидом, *антикоагулянтами,* тетрациклином, 6-меркаптопурином, некоторыми *противоглистными средствами,* например, димандином, фуропромидином и пр. Shrogie и др. сообщают о двух случаях острого приступа панкреатита у больных хроническим рецидивирующим панкреатитом после попытки исследования желудочной секреции гистамином. Описаны случаи сидероза поджелудочной железы после продолжительного лечения *препаратами железа* или *частыми переливаниями больших количеств крови.*

Патогенетические механизмы поражений поджелудочной железы в описанных случаях неодинаковы. При D-гипервитаминозе ведущее зна-

чение имеет, несомненно, гиперкальциемия с отложением кальциевых солей в паренхиме и канальцах железы. В остальных случаях играют роль различные механизмы поражения — прямое токсическое воздействие, аллергические моменты или, как в случае с гистамином, чрезмерное раздражение уже поврежденных структур железы. Острый панкреатит при лечении синтетическими антикоагулянтами развивается на базе кровоизлияний в паренхиму железы с последующим активированием энзимных систем. В качестве клинического курьеза можно упомянуть случай острого панкреатита после лечения тразилолом (О. С. Кочнев).

По *клиническим проявлениям и течению* большинство перечисленных лекарственных панкреатитов не отличались особой тяжестью и четкой выраженностью; наблюдались, однако, и тяжелые случаи со смертельным исходом.

Лечение острых лекарственных панкреатитов полностью покрывается с лечением обыкновенного панкреатита — порошковые средства, болеутоляющие и противоэнзимные препараты (тразилол), наблюдение за водно-электролитным балансом, парентеральное кормление.

В целях *предупреждения* поражений поджелудочной железы при применении лекарств, главным образом кортикостероидных препаратов и салуретиков, следует регулярно проверять величины амилазы в крови и моче, а при повышении этих величин лечение нужно немедленно прекращать. Даже при подозрении на развивающийся панкреатит рекомендуется начинать профилактическое лечение тразилолом по 200 000—500 000 ЕД в сутки путем медленного капельного вливания.

Интерес представляют единичные сообщения о раке поджелудочной железы, развившемся через 5—10 лет после применения Thorium dioxyd как контрастного вещества. Его отложения обнаруживали в этих случаях не только в самой опухоли, но и в паренхиме железы, и в окружающих ее тканях.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ СФИНКТЕРА ОДДИ

Приблизительно у 70% людей общий желчный проток и главный проток поджелудочной железы сходятся в фатерове сосочке. Истечение панкреатического сока в этих случаях регулирует сфинктер Одди. Любое расстройство его деятельности отражается на гидростатическом давлении в канальцевой системе поджелудочной железы и секреции покровного эпителия и ацинарных клеток. При застое и повышенном давлении в канальцах — состоянии, называемом нами суккостазом, наблюдаются различные по степени нарушения экзогенной секреции железы, в том числе и отклонение энзимов в ток крови.

Сфинктер Одди находится под двойным воздействием холин- и адренэргической нервной системы, причем эффекты этого воздействия в значительной степени зависят от его силы. Слабые раздражения блуждающего нерва приводят к *расслаблению сфинктера*, а сильные — к спазму; раздражение симпатического нерва вызывает обратный эффект. Функцией сфинктера Одди управляет и ряд гуморальных факторов — холецистокинин, гистамин, ацетилхолин, секретин и др., активность которых

большей частью опосредствована вегетативной нервной системой. В последнее время был открыт и своеобразный электрический биопотенциал сфинктерной зоны, которым объясняется некоторая автономность, свойственная этой структуре (15).

Многие лекарственные средства могут путем того или иного механизма расстроить деятельность сфинктера Одди. Распускание его наблюдается при лечении атропином и белладонной, скополамином, амилнитритом, теофиллином, эфедрином, солями магния и пр. Различные по степени спазмы сфинктера Одди наблюдаются при лечении морфином и другими опиатами, пилокарпином, ацетилхолином, никотином, эрготамином и солями кальция.

С точки зрения лечебной практики наибольшее значение имеет то, что *морфин и ряд его производных* — кодеин, героин, дилаудид и др. — даже в лечебных дозах вызывают спазм сфинктера Одди с последующим повышением гидростатического давления в желчной и панкреатической системах. В зависимости от степени застоя и повышения внутриканальцевого давления возникают различные по степени боли, часто опоясывающего характера, сосредоточенные в области пупка и в левом подреберье. Нередко кроме болей наблюдаются и отклонения энзимов в русло крови, достигающее величин, как при остром панкреатите. Природа и выраженность различных лекарственных воздействий на сфинктер Одди чувствительно изменяются при различных патологических процессах в этой области: сфинктерсодиты, стенозы и, в частности, у холецистэктомированных. В подобных случаях можно наблюдать и ряд неожиданных и парадоксальных реакций.

Вызванные морфином и его аналогами приступы боли не поддаются *лечению* обычными болеутоляющими средствами — атропином, папаверином, солями кальция; наиболее эффективными в этих случаях являются амилнитрит, эйфилин, теофилин и др. В связи с реальной опасностью вовлечения в патологической процесс и поджелудочной железы, применение морфина и его производных противопоказано при заболеваниях в области сфинктера Одди.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Шлыгин, Г. К.* Ферменты кишечника в норме и патологии, Л., Медицина, 1967. — 2. *Becker, V.* In: Exocrine Pancreas — a Ciba Symposium, London, Churchill, 1962. — 3. *Bensome, S. A. et al. Arch. Path.*, 62, 1956, 285. — 4. *Carone, F. A. et al. New Engl. J. Med.*, 257, 1957, 690. — 5. *Cornisch, A. L. et al. New. Engl. J. Med.*, 265, 1961, 673. — 6. *Dickhoff, J. et al. Ärztl. Forsch.*, 12, 1958, 493. — 7. *Dreiling, D. Amer. J. Dig. Dis.*, N. S., 5, 1960, 639. — 8. *Johnes, M. F. et al. New Engl. J. Med.*, 267, 1962, 1092. — 9. *Johnston, D. A. et al. JAMA*, 170, 1959, 2054. — 10. *Larsen, R. R. et al. New York J. Med.*, 62, 1962, 2397. — 11. *Leeson, P. M. et al. Lancet*, I, 1965, 1185. — 12. *Lindner, A. Dtsch. med. Wschr.*, 89, 1964, 833. — 13. *Majdrakow, G. et al. Dt. Z. Verdaungskrh.*, 25, 1965, 145. — 14. *Mixter, C. G. et al. New Engl. J. Med.*, 266, 1962, 255. —15. *Nana, A. et al. Gastroenterology*, 45, 1963, 182. — 16. *Nelk, W. B. Arch. Intern. Med.*, 108, 1961, 702. — 17. *Oppenheimer, E. H. et al. Bull. John Hopkins Hosp.*, 106, 1960, 358. — 18. *Rick, W.* In: Heinz R. (Ed). Erkrankungen durch Arzneimittel, Stuttgart, G. Thieme, 1966. — 19. *Shrogie, J. J. et al. Gastroenterology*, 49, 1965, 672. — 20. *Vikuril, J. Cs. Gastroent. Vyz*, 20, 1966, 136. — 21. *Zaslow, J. et al. Antibiot. Ann.*, 5, 1964, 964.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

Печень играет важную роль в метаболизме лекарств и в связи с этим особенно подвержена их вредным воздействиям. Большинство лекарств обезвреживается энзимными системами печени путем окисления, восстановления, гидролиза и конъюгации (74).

О поражениях печени лекарственными средствами существует огромная литература; только в 1964 г. на эту тему опубликовано 284 работы (28, 29). Поражения печени, с развитием желтухи и без нее, могут вызвать свыше 290 лекарств (более 1800 торговых наименований) (92). Если учесть, что непрерывно создаются и новые лекарственные средства с потенциально поражающим печень эффектом, то прав Caroli, утверждая, что число причин печеночных поражений «превышает имена святых в календаре». Большинство этих средств редко вызывают прямое поражение печени — чаще наблюдается относительная гепатотоксичность (69).

Лекарственные поражения печени чаще бывают холостатического типа (29). За 7 лет Dölle и Martini наблюдали 16 случаев холостатической лекарственной желтухи и лишь один случай гепатоцеллюлярной желтухи.

Из наблюдаемых нами 5 больных с медикаментозной желтухой у всех был интрагепатальный холестаз, вызванный хлорпромазином, метилтестостероном, толбутамидом и бутазолидином. Эти лекарства в средних дозах применяли в течение от 25 дней до 5 месяцев.

Пока еще нет надежных клинико-лабораторных и морфологических критериев определения того, обусловлено ли данное поражение печени лекарственным средством; в большинстве случаев может быть лишь подозрение на такое действие. Поэтому трудно обозначать лекарства, как обязательно поражающие печень; правильнее говорить о возможном поражении печени тем или иным лекарством, поражении, которое может проявиться при соответствующей реактивности больного.

Необходима осторожность при применении новых лекарственных средств; всегда нужно помнить афоризм: «Новые лекарства — старые опасности» (12).

Лекарственные поражения печени обусловлены в некоторой степени генетическими факторами (например, противозачаточные средства), возрастом, полом, недостаточностью белкового питания, хроническими инфекциями, хронической гипоксией органа и пр. Тареев говорит о наследственной аномалии обмена при семейном аллергическом диатезе; при некоторых генетических и рассовых энзимопатиях наблюдается индивидуальная и групповая непереносимость лекарств (12).

Можно допустить, что некоторые лекарства действуют в качестве гаптенов. При их применении развивается реакция антиген-антитело на поверхности клетки, что приводит к поражению соответствующего органа. Однако ряд авторов считает, что обнаружение в сыворотке крови противопеченочных антител еще не доказывает их роли в патогенезе лекарственных поражений печени. Отсутствие влияния на большинство таких поражений кортикостероидов принято считать доказательством против их аутоиммунного происхождения (67).

Частоту лекарственных поражений печени установить трудно: она весьма различна в отношении как отдельных лекарств, так и отдельных групп больных.

Лекарственные поражения печени могут выразиться в виде ряда клинико-лабораторных и морфологических синдромов, из которых многие соответствуют «спонтанной патологии» этого органа.

По данным Dölle (92), поражающие печень лекарства относятся к трем основным группам (первые две группы вызывают желтуху), содержащим 290 медикаментов:

1. Лекарства, вызывающие желтуху основным путем интрагепатального холестаза (аллергическим путем, аллергический гепатит); к ним принадлежат 13 групп, включающих 81 медикамент (из них 28 могут вызывать желтуху и гепатотоксическим путем).

2. Лекарства, вызывающие желтуху главным образом гепатоцитотоксическким путем (путем поражения печеночных клеток) — 11 групп со 132 лекарствами, в том числе 19, которые могут вызывать желтуху аллергическим путем, путем интрагепатального холестаза.

3. Лекарства, поражающие функции печени без появления желтухи — 77 медикаментов.

В таблице 2 представлены поражения печени лекарствами (составленной нами по — 92)

Таблица 2

Лекарства, поражающие печень
(цифрами обозначено число медикаментов)

Группы медикаментов	С желтухой		Без желтухи
	Аллерг. гепатиты	Гепатоцито-токсические	
Фентопазиновые препараты	6	4	
Седативные, транквилиз. и антидепрессивные	13	20	
Противоэпилептические	2	10	
Тиреостатические	3	—	
Гормональные препараты	11	—	
Противодиабетические	6	6	
Антибиотиотики	7	6	77
Химиотерапевтики и туберкулостатики	7	8	
Цитостатики и антиметаболиты	7	20	
Диуретики	2	—	
Антикоагулянты	2	2	
Активаторы холинестеразы	2	—	
Противоревматические	—	9	
Противопаразитные	—	9	
Разные другие	13	38	
Всего 290:	81	132	77

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ЖЕЛТУХА С ИНТРАГЕПАТАЛЬНЫМ ХОЛЕСТАЗОМ

Впервые холестатическая лекарственная желтуха описана в 1940 г. Hangera, Gutman при лечении органическими соединениями мышьяка. В настоящее время, по данным Sherlock, известно около 200 лекарственных средств, вызывающих желтуху интрахолестатического типа.

По Haubrich, лекарства этой группы, называемые еще печеночными «аллергенами», вызывают поражения печени, отличающиеся следующими особенностями:

1. Они редко вызывают поражения клеток печени.

2. Ими нельзя воспроизвести у опытных животных поражений печени, подобных наблюдаемым у людей.

3. Частота и тяжесть поражений печени не зависят от дозы принимаемого лекарства.

4. Наблюдаемые поражения печени весьма разнообразны и напоминают аллергические реакции.

5. Промежуток времени от приема лекарства до возникновения поражения печени колеблется в очень широких границах.

Pirotte и сотр. делят лекарственные желтухи с интрагепатальным холестазом на две группы:

а. Холестатический гепатит вследствие токсического поражения, например, при лечении анаболическими стероидами. Патогистологически обнаруживают внутрипеченочный застой желчи без воспалительной инфильтрации.

6. Холестатический гепатит вследствие повышенной чувствительности к данному лекарственному средству, например, при применении хлорпромазина, карбутамида и пр. Патогистологически в перипортальных пространствах обнаруживают скопление воспалительных элементов и разрастание соединительной ткани.

Чистый лекарственный интрагепатальный холестаз встречается сравнительно редко: обычно обнаруживают и поражения печеночных клеток.

Лекарственная холестатическая желтуха чаще наступает на второй или третьей неделе от начала лечения, но может появиться уже при приеме первых доз вредящего лекарства, а также и спустя несколько дней или недель после прекращения лечения.

Клиническая картина при этой группе лекарственных поражений печени характеризуется желтухой, темной мочой, светлым калом, зудом, иногда тошнотой и рвотой, тупой болью в правом подреберье, слабым увеличением печени и, очень редко, увеличением селезенки. Иногда в начале заболевания наблюдается высокая температура, кореподобная сыпь или крапивница. Возможно и увеличение лимфатических узлов (92, 93).

Из *лабораторных анализов* обнаруживают, что уровень билирубина несколько повышен за счет связанного билирубина. Особенно характерным является частое и значительное повышение концентрации щелочной фосфатазы в сыворотке. При более продолжительном течении заболевания повышается содержание холестерина и остальных липидов в сыворотке, что может привести к ксантоматозу. У 50% больных наблюдается эозинофилия в периферической крови. Сывороточные трансаминазы часто в норме, но могут оказаться повышенными до 200—300 ЕД, а в отдельных случаях и до более высоких величин. Demenlenaere считает обязательным исследовать и наличие лактатдегидрогеназы в сыворотке. Флокуляционные пробы обычно в норме. Редко наступает картина полной закупорки общего желчного протока с отсутствием уробилиногена в моче. При неполной закупорке (наподобие экстрагепатальной механической желтухи) могут наблюдаться нарушения в факторах свертывания крови.

Большое значение для диагноза имеет лапароскопия. Лапароскопически печень характеризуется гладкой поверхностью, коричневато-зеленоватым цветом; желчный пузырь слабо наполнен или пуст. Прицельная пункционная биопсия печени, чтобы доказать отсутствие экстрагепатального холестаза, имеет большое значение для диагноза и дифференциального диагноза лекарственных желтух. Менее значительна роль в постановке диагноза слепой пункционной биопсии печени по Menghini но, по мнению некоторых авторов (мы придерживаемся противоположного мнения — и здесь возможен билиарный перитонит), ее можно использовать и в случаях экстрагепатального холестаза. Большое значение для диагноза имеет лапароскопическая холецистохолангиография, которая позволяет измерить давление в желчных путях и установить место закупорки.

С точки зрения диагностической точности и безопасности применения более ценными являются фибродуоденоскопия с канюлированием фатерова сосочка и ретроградная холангио- и панкреатография, благодаря которым можно установить внепеченочные желчные пути.

Гистологически не всегда возможно отличить лекарственную желтуху от вирусного гепатита.

Для желтухи характерны центролобулярный холестаз, перипортальное воспаление и эозинофилия печени. Преобладание очаговых некрозов, не имеющих отношения к застою желчи, и обнаружение ацидофильных телец говорят в пользу вирусного гепатита (68). Поражение печеночных каналов — незначительно; иногда обнаруживаются воспалительные изменения в перипортальных пространствах и желчных каналах с застоем желчи (холангиолит и перихолангиолит). Желтуха обусловлена желчными тромбами в капиллярах при незакупоренных крупных желчных путях (92, 93).

По данным Popper, при электронномикроскопическом исследовании обнаруживают сообщения между желчными каналами и пространствами Disse по причине нарушения мембран клеток печени и изменений микроворсинок.

Холестатическая лекарственная желтуха при благоприятном течении обычно заканчивается выздоровлением и нормализацией лабораторных проб в течение 2—3 недель. Однако наблюдаются и случаи затяжного течения — процесс длится месяцами, — когда отграничение от первичного билиарного цирроза довольно затруднительно (64). При затяжных случаях наблюдается желтуха с зудом, темной мочой, светлым калом, сильно повышенным уровнем фосфатазы и липидов, особенно холестерина, в сыворотке; последний может достигнуть исключительно высокого уровня. Вследствие продолжительного холестаза возникает стеаторея, гипокальциемия, гиповитаминоз К и гипотромбинемия. Несмотря на продолжительное течение и при этой форме возможно окончательное излечение с полным клиническим восстановлением и нормализацией биологических показателей. Лекарственный затяжной интрагепатальный холестаз может перейти и в первичный билиарный цирроз.

Лекарственный интрагепатальный холестаз следует в первую очередь *отдифференцировать* от механической желтухи. При этом большое значение имеет анамнез. Если будет установлено, что у больного в прошлом были желчные кризы или доказанная желчнокаменная болезнь, то это направит мысль на холедохолитиаз. Если боль приблизительно на 48 часов предшествовала появлению желтухи, то следует думать о механической желтухе. Коликообразные боли после появления желтухи говорят против механической желтухи: одинаково возможны при этом положении эпидемический гепатит, холедохолитиаз, лекарственная желтуха и рак. Желтуха в сочетании со значительными повышениями температуры, ознобом и приступами боли характерна для желчнокаменной болезни. Перемежающаяся желтуха типичнее для холедохолитиаза, чем для эпидемического гепатита. «Голая желтуха» — только желтуха без иных симптомов — в 80% случаев обусловлена наличием карциномы (Hess). Обычно такого же происхождения очень резко выраженная желтуха (с количеством билирубина выше 20—30 мг%).

При лекарственных интрагепатальных холестазах зуд может предшествовать появлению желтухи (однако такая картина может наблюдаться и при закупорке внепеченочных желчных путей опухолью).

Если отсутствуют приступы боли, а имеются сведения о применении лекарств, то можно предположить наличие лекарственной желтухи (хотя и редко, при последней тоже наблюдаются боли в правом подреберье). Обнаружение увеличения желчного пузыря говорит против лекарствен-

ной желтухи. Для нее характерно слабое или умеренное увеличение печени; селезенка бывает увеличенной исключительно редко.

Появление в ходе лечения медикаментами кожных высыпаний, увеличения лимфатических узлов, артралгий, поражений почек и костного мозга при заболеваниях печени указывают на лекарственное поражение.

Эозинофилия в периферической крови — частое явление при лекарственных холестатических желтухах (29), печеночные функциональные тесты обычно отрицательны или слабо положительны, уровень щелочной фосфатазы и общего холестерина сильно повышен. При лекарственном холестазе отмечается слабое до умеренного повышение (не выше 200 ЕД) количества трансаминаз, которые являются важным лабораторным признаком для отдифференцирования эпидемического гепатита от лекарственных желтух. Бромсульфофталеиновая проба является важным тестом для обнаружения токсического поражения печени лекарственной этиологии.

Отдифференцирование лекарственных желтух от эпидемического гепатита с интрагепатальным холестазом имеет небольшое практическое значение, поскольку в обоих случаях не ставится на обсуждение необходимость оперативного лечения, а консервативная терапия одна и та же. Важно выяснить из анамнеза наличие контакта с больными эпидемическим гепатитом или возможности возникновения инокуляционного гепатита. При обнаружении повышения уровня альдолазы и сывороточных трансаминаз, особенно в течение первых 8 дней, следует думать главным образом об эпидемическом гепатите (60).

Дифференциальный диагноз лекарственного интрагепатального холестаза следует ставить и в отношении рецидивирующего интрагепатального холестаза неизвестной этиологии, имеющего чаще всего семейный характер (82). Этот интрагепатальный холестаз не обладает типичной клинико-лабораторной характеристикой и о нем следует думать при исключении остальных причин интра- и экстрагепатального холестаза.

Лекарственные интрагепатальные желтухи следует отграничивать и от рецидивирующей интрагепатальной желтухи беременных (29, 60). Наличие беременности и необнаружение иных причин холестаза должны направить мысль на интрагепатальную желтуху беременных. Последняя наблюдается обычно в течение последних 4 месяцев беременности, чаще всего при второй и последующих беременностях, и у женщин с предшествовавшим hyperemesis gravidarum. Она протекает афебрильно, сопровождается зудом, слабым увеличением печени; билирубин между 3 и 6 мг%; повышен уровень щелочной фосфатазы и понижен протромбин. Не наблюдается поражений плода. После родов желтуха исчезает.

Синдром Dubin—Johnson и синдром Rotor также могут протекать с картиной интрагепатального холестаза. На эти синдромы указывают отрицательная холецистография, нарушение бромсульфофталеиновой пробы (позднее повышение уровня бромсульфофталеина в крови вслед за его понижением на 25-й минуте после введения красителя) и, в отношении обнаружения синдрома Dubin—Jahnson, характерного, несодержащего железа пигмента (меланина или липофусцина) в клетках печени. Этот синдром встречается редко (0,3% всех желтух) и имеет семейный характер. Он протекает с умеренной гепатоспленомегалией, с повышенным уровнем прямого и непрямого билирубина в сыворотке крови. Наблю-

даются наличие желчных пигментов в моче, нормальные флокуляционные пробы, повышенный уровень щелочной фосфатазы, нормальный — трансаминаз и сывороточного железа и увеличенное выделение копропорфиринов.

Первичный билиарный цирроз вначале сильно напоминает лекарственный интрагепатальный холестаз. По наблюдениям Schmidt и Kalk, интрагепатальный холестаз может быть обусловлен и приемом ряда лекарств (хлорпромазин, арсфенамин, неосальварсан и др.).

По Schmidt, соотношения между обусловленными применением лекарств желтухами и первичным билиарным циррозом остаются невыясненными по ряду причин.

1. Для лекарственных холестатических гепатозов характерно острое начало в отличие от первичного билиарного цирроза.

2. Лекарственные холестатические гепатозы редко имеют хроническое течение. Встречающиеся затяжные случаи почти никогда не приводят к перестройке печеночной структуры, как это наблюдается при первичном билиарном циррозе (73, 82).

Хронически протекающие лекарственные интрагепатальные холестазы нельзя отличить от первичного билиарного цирроза и при помощи пункционной биопсии (Schmidt).

В начале чрезвычайно трудно отличить первичный билиарный цирроз от лекарственных холестатических желтух. При последних в первую очередь наблюдается центроацинозный холестаз; перипортально редко обнаруживаются плазмоциты, но часто эозинофильные лейкоциты.

У новорожденных дифференциальный диагноз следует проводить с семейной гипербилирубинемией Crigler—Najjar, редким заболеванием, наступающим при рождении, протекающим с тяжелой желтухой и картиной ядерной желтухи с увеличением печени и селезенки с летальным исходом в течение первых недель жизни. Отличается гипербилирубинемией (увеличение количества свободного билирубина вследствие врожденного отсутствия глюкуронилтрансферазы), нормальными флокуляционными пробами и отсутствием гемолиза. Гистологическая картина характерна для интрагепатального холестаза.

Основное требование при *лечении* лекарственных поражений печени — это прекращение применения вредного лекарства и создание условий для скорейшего восстановления пораженного органа. Чем раньше прекращен прием лекарства, тем легче полученные поражения печени и тем быстрее наступит излечение.

Весьма важно уложить больного в постель еще до установления причины и степени поражения печени. Соблюдение строгого постельного режима абсолютно необходимое условие для уменьшения количества общего билирубина ниже 3 мг% (46).

Лечение лекарственного поражения печени с преобладанием интрагепатального холестаза неспецифично. Существует спор о том, следует ли соблюдать постельный режим (47). Большинство авторов не назначают какой-либо определенной диеты. Составление диетического режима зависит скорее от аппетита больного. Рекомендуют высококалорийный режим, богатую витаминами, но не особенно богатую белками пищу.

Известно, что бедная белками пища способствует развитию поражений печени, но прав и Haubrich, говоря, что предохранительное действие диетического режима — это одно, а лечебное действие — другое.

Если больной не в состоянии принимать пищу, ему вводят глюкозу, левулезу, электролиты и витамины группы В парентерально в зависимости от потребностей.

Мнения относительно эффективности лечения кортикостероидами противоречивы: одни авторы считают, что они неэффективны, а другие сообщают об удовлетворительных лечебных результатах; встречаются и сообщения об ухудшении состояния больных в результате лечения кортикостероидами. Большие дозы преднизона (150 мг в сутки в течение 5—6 дней) могут отслабить действие лекарства, сказавшего в прошлом вредное действие на больного. Однако этот благоприятный лечебный эффект наблюдается не у всех больных. В экспериментальных условиях кортикостероиды оказывают небольшое предохраняющее действие при токсическом поражении печени. Следует предположить, что при лекарственных поражениях печени, сопровождаемых и явлениями аллергических реакций, кортикостероиды оказали бы благоприятное действие. По данным Haubrich, кортикостероиды оказались неэффективными в случаях интрагепатального холестаза и аллергических реакций. В легких и среднетяжелых случаях лекарственных поражений печени лечение кортикостероидами не обязательно.

Hollister считает желчегонные средства противопоказанными вследствие затрудненного оттока желчи. Дегидрохолат натрия также не применяется. Антигистаминовые препараты оказались неэффективными.

Десенсибилизацию проводили с успехом при поражении печени противотуберкулезными средствами.

Можно попытаться применить активную спазмолитическую терапию эуфиллином (в вену, под кожу) и др., но обычно она не дает эффекта (2, 3).

Оперативное лечение не показано. Применять симпатэктомию a. hepatica или вставление Т-образного дренажа в d. choledochus не рекомендуется, так как больные интрагепатальным холестазом трудно переносят хирургические вмешательства. При продолжительном лекарственном интрагепатальном холестазе серьезным лечебным вопросом является ликвидация зуда. В этих случаях удовлетворительные результаты отмечаются при применении нортендралона (нилевара). Действие метилтестостерона оказалось неодинаковым в различных случаях. С успехом применяют и лечение холестирамином и низорексом.

В случаях хронического холестаза часто отмечают нарушенное всасывание жирорастворимых витаминов и обеднение организма кальцием и калием. В таких случаях необходимо соответствующее корригирующее лечение.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПАРЕНХИМЫ ПЕЧЕНИ

Ряд лекарств может вызывать различные по степени поражения паренхимы печени — от острого цирроза с желтухой и комой до слабых поражений без желтухи с незначительным повышением уровня трансаминаз.

По Haubrich, гепатотоксические лекарства обладают следующими особенностями:
1. Принимаемые в больших дозах всегда причиняют поражение печени.
2. Поражение — первичное; поражается непосредственно печеночная клетка.
3. Тяжесть поражения пропорциональна дозе.
4. Такие же поражения наблюдаются и у подопытных животных.
5. Латентный период между приемом лекарства и появлением поражения печени сравнительно постоянен и обычно непродолжителен.

К группе гепатотоксических веществ прямого действия относится ряд лекарств и химических веществ, используемых в промышленности, хозяйстве и пр.; представителем этой группы является тетрахлорметан.

Патогистологическая картина характеризуется очаговым и центролобулярным некрозом, жировой инфильтрацией, исчезновением клеточной базофилии, пикнозом ядер и, иногда, некрозом печеченной клетки в центре долек (68, 69, 70). Воспалительные явления в перипортальных пространствах при применении некоторых из медикаментов (тетрахлорметан, 6-меркаптопурин) остаются на заднем плане, а в других случаях они хорошо выражены, и отмечается наличие разрастания желчных каналов. Иногда обнаруживаются признаки регенерации в области сохранившихся печеночных клеток и появление соединительной ткани на месте некротических участков. Нередко наблюдаются дистрофические изменения и жировая дистрофия печеночных клеток без воспалительных инфильтратов и реакции со стороны ретикулоэндотелиальной системы, в связи с чем, по Вондарю, термин «токсический гепатит» не совсем точен, в особенности когда отсутствуют воспалительные изменения. Тем не менее, мы будем придерживаться этого термина, подразумевая его условное значение.

Лекарства прямого действия (протоплазменные яды) оказывают эффект на клеточные и митохондриальные мембраны и на эндоплазматический ретикулум (2, 3). Лекарства проникают в клетку и метохондрии и нарушают их дыхательную и обменную деятельность. Некоторые лекарства нарушают обмен содержащих серу аминокислот, инактивируя их Н-группы, а это ведет к развитию цирроза печени (к «трофопатическому» гепатиту, по выражению Himsworth, напоминающему алиментарные поражения печени). Нарушаются также другие энзимные системы печени. Замедляется окисление пирувата, глютамина, угнетаются активность цитохромоксидазы, сукциноксидазы, дегидрогеназы, пентозного цикла и метаболизм фосфопротеинов (66). При острых токсических гепатитах поражения печени могут наступить спустя несколько часов, а через 2 дня развивается некроз печени (2, 3). При применении малых доз латентный период поражений печени больше.

По своим *клиническим проявлениям и течению* лекарственные поражения паренхимы печени часто неотличимы от вирусного гепатита (82): желтуха бывает выражена в большей или меньшей степени, как правило, печень увеличена и болезнена; селезенка редко нащупывается. Желтуха обусловлена поражением печеночных клеток или гемолизом.

В моче обнаруживают повышенное содержание билирубина и уробилиногена. Одновременно с появлением желтухи в сыворотке крови наблюдается значительное увеличение трансаминаз: флокуляционные пробы — положительные. Протеинограмма показывает уменьшение альбуминов и увеличение глобулинов. Уровень щелочной фосфатазы в норме или несколько повышен. Холестерин в норме или понижен.

Соотношения этих медикаментозных поражений с вирусным тепатитом еще не вполне выяснены. Тареев (12) считает, что речь идет об активации вируса гепатита соответствующим лекарством, а Рооper рассматривает вирусоподобные лекарственные гепатиты как гиперергическую реакцию замедленного типа.

При этой форме лекарственного поражения печени можно наблюдать поражения и остальных органов, поражения, которые развиваются параллельно или господствуют в клинической картине. Вследствие поражения системы кроветворения отмечается лейкоцито- и тромбопения с соответствующим геморрагическим диатезом; часто наблюдается и гепаторенальный синдром.

Поражение печени может быть самым различным по степени: от легкого до картины тяжелой печеночной дистрофии с комой и смертью. В зависимости от степени поражения оформляются клиническая и лабораторная характеристики. Существуют и аниктерические формы. Течение может быть самым различным. В легких случаях быстро наступает обратное развитие, которое в течение нескольких дней или недель оканчивается полным выздоровлением. Возможен и переход в цирроз печени. Редко болезненный процесс углубляется и заканчивается смертью. Такой исход возможен и по причине поражения остальных органов, например, почек; в таком случае больной погибает с картиной гепато-ренального синдрома.

Дифференциальный диагноз необходимо проводить прежде всего с вирусным гепатитом. Важно иметь в виду лекарственную желтуху, что потребует прекращения применения предполагаемого вредного лекарства. Против вирусного гепатита говорят повышенный уровень щелочной фосфатазы и нормальный уровень трансаминаз.

На основании *гистологического исследования* нельзя отдифференцировать вирусный гепатит от лекарственных поражений печени. Тем не менее центролобулярный холестаз, перипортальное воспаление и эозинофилия в печени более характерны для лекарственных реакций. И, наоборот: очаговые некрозы без холестаза и ацидофильные тельца встречаются чаще при вирусном гепатите.

Лечение лекарственных поражений печени с преимущественным поражением печеночных клеток то же, что и лечение эпидемического гепатита. И здесь прежде всего следует прекратить применение вредных медикаментов. Основным в лечении являются постельный режим и богатая витаминами пища. Следует провести лечение антидотом и ускорить выведение токсического вещества из организма (93). Экспериментально успешнее применяются антидоты с профилактической целью, чем для лечения медикаментозного гепатита. При отсутствии апетита и при рвоте назначают парентеральное кормление. В особенно тяжелых случаях (с массивной дистрофией печени) показано лечение кортикостероидами, которое, однако, не всегда бывает эффективным.

Во всех случаях необходимо внимательно следить за водно-минеральным балансом и, в частности, за уровнем калия и хлорида натрия. При электролитных нарушениях проводят соответствующее лечение внутривенным вливанием 5% раствора хлорида калия и 10% раствора хлорида натрия.

Можно также применить средства, улучшающие обмен в печеночных клетках: тиоктовую и оротовую кислоты, L-глютамин и другие липотроп-

ные гепатопредохраняющие средства. В общем, при медикаментозных поражениях выздоровление наступает быстрее, чем при вирусном гепатите. Чрезвычайно редко развивается постнекротический цирроз печени.

Хорошие результаты получаются и при лечении водами (Ессентуки и Железноводск); хороший эффект дают физиотерапия и лечебная физкультура (8, 9).

В последнее время Burnel приводит интересные результаты лечения больного с тяжелым лекарственным поражением при помощи 48-часового перекрестного кровообращения от донора-добровольца со здоровой печенью: состояние больного улучшается, а у донора наблюдается непродолжительная желтуха.

Прогноз. Лекарственное поражение с картиной вирусного гепатита по сравнению с последним протекает быстрее и оканчивается выздоровлением. Интенсивность и продолжительность желтухи зависят от дозы применяемого лекарства. Восстановление продолжается еще некоторое время после прекращения желтухи; гистологические изменения обнаруживают еще долго после того, как исчезла желтуха. Центролобулярный некроз заменяется регенерировавшимися печеночными клетками, причем не наступает нарушения архитектоники печени. В этих случаях наступает полное восстановление. При поражении тетрахлорметаном Dawborn и сотр. при помощи серийных биопсий печени в течение 17 дней установили полное восстановление печеночной паренхимы.

После интрагепального холестаза может развиться билиарный цирроз (51, 73). По всей вероятности, часть случаев, которые в прошлом относили к атрофическому, постнекротическому и билиарному циррозу, являлась результатом токсического лекарственного поражения печени (46).

И теперь все еще спорят о возможности вызвать лекарственными средствами первичный рак печени. О многих лекарствах безусловно известно, что они не обладают канцерогенным эффектом. Предполагается, что канцерогенным эффектом могут обладать парадиметилацобензол (применяется для окрашивания в желтый цвет сливочного масла) и диметилнитрозамин, но это касается в основном животных; их роль в отношении людей неизвестна. Плесень Aspergillus flavus, образующаяся при хранении некоторых продуктов (земляной орех, рис) в сырых местах выделяет афлатоксин, который вызывает набухание митохондриев, угнетает синтез ДНК и является токсичным для печени (в особенности у крыс), — вызывает стеатоз, цирроз и первичный рак печени. Из Penicillium islandicum образуется циклический пептид, обладающий таким же эффектом в опытах на животных (93).

Много лет тому назад Steegmann и сотр. сообщили о 54 случаях «токсического» гепатита с летальностью, равной 24,1%. В настоящее время еще нет убедительных данных, указывающих на точную летальность в случаях с лекарственными поражениями печени. По данным Haubrich, у больных лекарственными поражениями печени летальность в отношении отдельных лекарств не превышает 5%.

Профилактика. Все медикаменты, о которых известно, что они могут вызвать поражения печеночных клеток, не следует применять при болезнях печени. Гепатотоксические лекарства опаснее для больных печенью, чем для здоровых людей. Это в особенности касается лекарств, которые

дают высокий процент смертельности, такие, как, например, ипрониазид и др. Несколько иначе обстоит дело с лекарствами, вызывающими интрагепатальный холестаз: нет доказательств того, что больные печенью более чувствительны к ним по сравнению со здоровыми. По наблюдениям Dölle и сотр., у больных циррозом в прекоматозном состоянии не наблюдается более высокого процента побочных реакций по сравнению со здоровыми при приеме фенотиазиновых препаратов.

Тем не менее больным печенью не следует давать таких лекарств, как тетрахлорметан (для лечения паразитарных заболеваний) или хлороформный наркоз в дозах, которые могут вызвать поражения печени. При нарушениях функций печени необходима большая осторожность при лечении антикоагулянтами. При существующих поражениях печени лечение сульфаниламидами чаще приводит к ее поражению.

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ СТЕАТОЗ ПЕЧЕНИ

В настоящее время известен ряд химических веществ и лекарственных средств, вызывающих стеатоз печени (см. табл. 3).

Таблица 3

Стеатогенные лекарства (по Rottiers и Demeulenaere)

	дибензантрацин	фосген
Мышьяк	дихлороктан	фосфор
Арсфенамин	дихлорпропан	салицилаты
БАЛ	ДДТ	АКТГ
Соли бария	этионин	стилбамидин
Висмут	этанол	танин
Бораты	эфир	тетрахлорэтан
Тетрахлорметан	йодоформ	толуидин
Хлоралгидрат	норэпинефрин	трихлорэтилен
Хлороформ	морфин	тетрациклин
Цинкофен	нафталин	барбитураты
Кокаин	норэтандралон	оротовая кислота
Колларгол	кортикостероиды	корамин

Стеатогенный эффект перечисленных лекарств и химических агентов проявляется в определенных условиях. Например, фосфор вызывает стеатоз печени лишь у голодавших животных. Тетрахлорметан приводит к стеатозу печени при приеме его в умеренных дозах; большие дозы вызывают некроз печени. Оротовая кислота обладает стеатогенным эффектом лишь в чрезвычайно больших дозах. Чаще всего стеатоз обусловливается этилалкоголем.

Патогенез лекарственного стеатоза печени еще не вполне выяснен. Ряд медикаментов может вызвать поражения печени типа некроза, стеатоза и холестаза. Под действием алкоголя увеличивается гладкий эндоплазматический ретикулум и активность микросомных энзимов (цитохром и др.), вследствие чего ускоряется расщепление седативных и анестезирующих средств (у алкоголиков для получения того же эффекта необходимы более значительные дозы). Алкоголь прежде всего вызывает стеатоз и

редко некроз, при очень высоких дозах —круглоклеточную и лейкоцитную инфильтрацию — «жировой гепатит».

Клинически течение стеатоза печени имеет две формы: острую и хроническую. Острый стеатоз печени наблюдается главным образом во время беременности, при приеме больших доз лекарства и больших доз алкоголя. Хронический стеатоз печени отличается диспептическими явлениями. У большинства больных появляется желтуха вследствие наличия интрагепатального холестаза. Печень увеличена и болезнена при пальпации. Увеличение селезенки наблюдается редко; еще реже возникает портальная гипертония. Иногда путем лабораторного исследования обнаруживают анемические состояния и нейтрофильный полинуклеоз. Бромсульфофталеиновая проба в 80% случаев положительна. Наблюдаются повышение щелочной фосфатазы, иногда гиперлипемия, понижение эстерофицированного холестерина и протромбина, повышение уровня железа в сыворотке и умеренное повышение количества трансаминаз.

Течение заболевания разное. При прекращении приема соответствующего лекарства наступает полное восстановление. При остром стеатозе, хотя и очень редко, может наступить кома с летальным исходом.

Лечение проводят путем прекращения приема вредно действующего лекарства и гепатопротективной терапией. В частности, нужно запретить применение в этих случаях кортикостероидов, вазопрессорных аминов и антибиотиков группы тетрациклина.

Для лечения имеет значение хорошо сбалансированный диетический режим. Назначение холина и метионина особого эффекта не дает. То же самое касается и лечения вит. B_{12}, вит. B_1 и вит. E. Некоторые авторы рекомендуют вливание аминокислот.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ГРАНУЛЕМАТОЗНЫЕ ГЕПАТИТЫ

Ряд лекарств может привести к образованию гранулем в печени. Обычно их возникновение связано с повышенной чувствительностью, например, при лечении сульфаниламидными препаратами. Гранулематозные изменения можно наблюдать не только в печени, а и в остальных органах (сердце, желудок, кишечник, легкие, почки, эндокринные железы и др.). Они появляются как при кратковременном, так и при продолжительном лечении. Отсутствует строгая зависимость между клинической картиной, лабораторной находкой и гранулематозными изменениями в печени. Здесь обнаруживают микрогранулемы из печеночных клеток и скопления ацидофильных гистиоцитов, лимфоцитов и плазмоцитов. Эти изменения вызывают функциональные нарушения. При гистологическом исследовании в печени обнаруживают фибриноидный некроз средней оболочки и круглоклеточную инфильтрацию адвентиции сосудов.

Поражения печени сульфаниламидными препаратами

Watson (88) сообщает о 150 больных желтухой, обусловленной применением сульфаниламидов. Сульфаниламидные препараты могут вызвать интрагепатальный холестаз и цитологическую желтуху. Желтуха может

быть различной этиологии — обусловленная гемолизом, холестазом, токсическим поражением паренхимы печени, а, по мнению Pavel (66), и спазмом сфинктеров желчных путей.

Антибактериальные сульфаниламидные препараты. Сульфаниламиды приводят к поражениям печени в 0,6% случаев (67). Более новые и депо-препараты сравнительно менее токсичны для печени по сравнению с более старыми сульфаниламидами. Поражения печени могут наступить как после продолжительного лечения сульфаниламидными препаратами, так и при разовом применении и даже после прекращения лечения.

Патогенез поражений печени сульфаниламидами еще не уточнен полностью. Имеются предположения о прямом токсическом повреждении печеночной клетки, о реакции повышенной чувствительности по отношению к лекарству, о нарушении детоксической функции печени и образовании нерастворимых ацилированных соединений, которые могут вызвать закупорку желчных путей; не исключена и возможность развития аутоиммунных процессов.

Клинически поражения печени сульфаниламидами протекают с легко выраженной или умеренной желтухой и незначительным увеличением органа.

Патогистологически обнаруживают изменения, напоминающие изменения при вирусном гепатите. Холестаз непостоянен.

Восстановление наступает быстро; однако наблюдались и случаи желтухи, продолжающиеся в течение 3 месяцев. У больных со смертельным исходом наблюдали массивный некроз. У больных с аллергическими проявлениями со стороны остальных органов в печени обнаруживали круглоклеточную инфильтрацию в перипортальных пространствах и наличие эозинофильных гранулоцитов. Klatskin сообщает о 2 больных с хроническими поражениями печени сульфаниламидами, протекавшими, с желтухой и гепатомегалией. Смерть наступила на 2-й и на 4-й год. Alemagner сообщает о случае с вызванной сульфаниламидами желтухой, которая затянулась на 2 месяца. Спустя 14 месяцев был обнаружен цирроз печени.

Противодиабетические сульфаниламиды, принимаемые внутрь. Препараты этой группы могут, хотя и редко, привести к поражению печени с картиной псевдогепатита или интрагепатального холестаза. В этих случаях редко наблюдается желтуха — у 0,1 до 1,4% случаев; налицо замедленное отделение бромсульфофталеина и повышение уровня щелочной фосфатазы. При разовом введении толбутамида ускоряется выведение бромсульфофталеина через печень. Подобный эффект имеют и некоторые другие гипогликемизирующие сульфаниламиды (33).

У 214 диабетиков с уже существовавшими поражениями печени наблюдалось при лечении инсулином и противодиабетическими препаратами per os благоприятное влияние на функциональные печеночные тесты, и, реже, на структурные изменения, вызванные лечением инсулином, в то время как б и г у а н и д ы не улучшают, а в некоторых случаях и ухудшают состояние печени (в особенности функциональные печеночные тесты); вот почему прием внутрь противодиабетических средств нужно сочетать с гепатопротективной терапией (6).

Наиболее иктерогенным из этой группы оказался х л о р п р о п а м и д. По данным Академии наук в Нью-Йорке (1959), желтуха наступила

у 14 (в том числе у 9 с интрагепатальным холестазом) из леченных 1819 больных. Другие препараты редко приводят к поражениям печени с желтухой — в 0,1% случаев при приеме карбутамида и еще реже — метагексанамида (65).

В Европе глибутиазол считается нетоксичным, но в Канаде его применение запрещено — у 17 больных диабетом из леченных 31 были обнаружены нарушения функциональных печеночных тестов и у 6 — повышение уровня билирубина (65).

Антитиреоидные сульфаниламиды. Тиоурацил чрезвычайно редко вызывает поражения печени. Поражение печени часто сопровождается различными иными реакциями и поражениями системы кровотворения (агранулоцитоз).

У одного умершего больного на вскрытии был обнаружен массивный некроз печени и интрагепатальный холестаз (79).

Из 43 больных, которых лечили от тиреотоксикоза, Gargill и Lesser обнаружили различные токсические поражения печени у 8, в том числе у 2 — с желтухой. У одного больного по поводу желтухи была произведена лапаротомия и обнаружен экстрагепатальный холестаз. Патогистологическое исследование показало выраженный интрагепатальный холестаз, слабую круглоклеточную инфильтрацию в перипортальных пространствах и очаговый некроз в центре дольки.

Пропилтиоурацил обвиняют в том, что он вызывает желтуху и агранулоцитоз. Bentholt сообщает о холестатической желтухе, вызванной пропилтиоурацилом, при которой лапароскопия и проведенная спустя 3 года прицельная пункционная биопсия печени не выявили данных на цирроз.

McCornick сообщает об умершем больном, у которого был установлен генерализованный периартериит в печени и остальных органах. Эти поражения оценивают как выражение повышенной чувствительности в отношении пропилтиоурацила.

Желтухи холестатического типа описаны и при применении метилтиоурацила и аминотиазола (55).

Мочегонные сульфаниламиды. Диуретики этой группы редко вызывают желтуху, которая иногда бывает холестатического, а в других случаях — гепатоцеллюлярного типа. Есть сообщения и о случаях поражений печени с хроническим течением.

Поражения печени антибиотиками

Широкое применение антибиотиков при лихорадочных состояниях затрудняет учет их вредного действия на печень. Кроме того их прием может совпадать с предиктерическим периодом вирусного гепатита. Однако есть случаи с доказанным токсическим действием антибиотиков на печень (65).

Тетрациклин, в особенности при внутривенном применении, вызывает стеатоз печени. Жировая инфильтрация печени наступает чаще при применении террамицина и хлортетрациклина (биомицина), а также и у беременных (10).

При приеме больших доз (2—3 г в сутки) наступает поражение печеночных клеток с появлением желтухи, а иногда и печеночной недоста-

точностью со смертельным исходом (19). При помощи флюоресцентной техники находят скопления тетрациклина в митохондриях печеночных клеток. Вследствие своей внутримитохондриальной локализации тетрациклин вызывает тяжелые расстройства функций печени.

Тетрациклин вызывает мелкокапельную инфильтрацию печеночных клеток. При внутривенном введении дозы, превышающей 2,5 г, в особенности у беременных, могут наступить олигурия, повышение остаточного азота, шок, геморрагический диатез и желтуха (2, 93). У опытных животных токсические дозы тетрациклина угнетают синтез липопротеинов.

Клинически поражения печени возникают на 3-й до 5-го дня от начала лечения. В некоторых случаях наряду с поражением печени наблюдается и желтуха, и поражения почечных канальцев с наступлением азотемии и ацидоза (гепато-ренальный синдром). Эти случаи не поддаются лечению и обычно приводят к смерти на 5-й до 15-го дня от начала лечения.

Наряду с печенью антибиотики нередко наносят поражения и системе кровотворения.

При применении антибиотиков широкого спектра действия нельзя превышать пероральную дозу 2 г и внутривенную 1 г, в особенности у больных с уже имеющимися поражениями печени. Связь между дозой, с одной стороны, и частотой и степенью поражения печени, с другой, говорит больше о прямом токсическом действии, чем о повышенной чувствительности к антибиотикам.

В литературе сообщают об отдельных случаях тяжелой желтухи во время лечения стрептомицином — из больных, которых лечили 200—400 мг стрептомицина в сутки в течение 15 дней, желтуха с температурой отмечена у 20 (2, 3).

Пенициллин и хлорамфеникол очень редко могут оказать гепатотоксическое действие. Хотя и нечасто, эритромицин может вызвать поражение печени. В литературе сообщалось о 23 случаях желтухи, обусловленной лечением эритромицином. Если учесть, что этим антибиотиком уже лечили миллионы больных, нужно сказать, что поражения печени наступают чрезвычайно редко (46). Основа олеандомицина и эритромицина не является иктерогенной; иктерогенными могут быть лишь соли эстеров продукта (65). При лечении эритромициновыми производными гораздо чаще наблюдается позитивирование функциональных печеночных проб, чем наступление желтухи. Эритромициновые желтухи — смешанного характера: иногда они протекают с картиной вирусного гепатита, иногда — с выраженным холестазом (38).

Большинство авторов считают, что поражения печени эритромицином являются выражением повышенной чувствительности к этому медикаменту. На это указывают и невозможность воспроизведения поражений печени в опытах на животных, наличие крапивницы и эозинофилии в периферической крови. Эволюция эритромициновых поражений печени благоприятна.

Прием олеандомицина по 1 г внутрь 50 больными в течение 15 дней и меньше привело к замедленному выделению бромсульфофталеина у 60% леченных. Через неделю после прекращения антибиотического лечения выделение бромсульфофталеина пришло к норме (33).

Двое из леченных получили желтуху (85). По данным других авторов, замедление выделения бромсульфофталеина при лечении олеандомицином наблюдается лишь у 15% леченных (35).

Новобиоцин может привести к холестазу и поражению паренхимы печени (46). У новорожденных новобиоцин вызывает желтуху вследствие торможения активности глюкуронилтрансферазы в печеночных клетках и повышения уровня свободного билирубина в сыворотке. У взрослых такие поражения очень редки. Новобиоцин замедляет выделение связанного и свободного билирубина и бромсульфофталеина из печеночной клетки (20). Новобиоциновая желтуха легкая и быстро проходит, так что обычно даже не приходится прерывать лечения антибиотиком (55).

Рифамицин, который выделяется в высоких концентрациях с желчью, при внутривенном введении замедляет выделение бромсул фофталеина вследствие нарушения выведения красителя с полюса печеночной клетки, обращенного к желчным каналам.

Амфотерацин В может вызвать цитолитический гепатит (55), а ксеналамин (противовирусный препарат) — холестатический гепатит и билиарный цирроз (24).

Поражения печени противотуберкулезными химиотерапевтиками

Значительная часть противотуберкулезных лекарств вызывает поражения печени.

ПАСК приводит к интрагепатальному холестазу, а также и к поражению паренхимы печени, вызывая также тяжелые аллергические реакции. Возможна также комбинированная повышенная чувствительность к ПАСК и изониазиду (11).

Отмечается роль наследственных факторов в обмене изониазида; обследование 53 семей показало аутосомный рецессивный характер наследственной медленной инактивации изониазида у людей (71).

Частота поражений печени и аллергических реакций при лечении ПАСК составляет 0,28—5—20%, а летальность — до 10% (91).

Lichtenstein и Cannemeyer (2, 3) сообщают об особом печеночном синдроме у 8 из 3000 больных, леченных ПАСК, появившемся на 27—28-й день от начала лечения. У 2 наблюдалась гепатоспленомегалия, а у 1 — желтуха.

Симптомы поражения печени обычно появляются на второй и третьей неделе от начала лечения; редко — уже на 4-й день. Клиническая симптоматика соответствует явлениям при аллергической реакции: повышенная температура, крапивница, артральгия, лимфаденопатия и др., предшествующие появлению желтухи. В некоторых случаях не наблюдается аллергических реакций, и заболевание протекает с картиной псевдогепатита с болями в правом подреберье и гепатомегалией.

При лекарственных поражениях печени вследствие лечения туберкулезных больных прекращение специфического лечения приводит к исчезновению проявлений со стороны печени и нормализации трансаминаз, а при вирусном гепатите клиническая и лабораторная симптоматика не изменяются (1, 14).

Результаты лабораторных функциональных печеночных тестов те же, что и при вирусном гепатите (повышение уровня трансаминаз и положительные флокуляционные пробы). Щелочная фосфатаза сильно повышена по сравнению с этим симптомом при вирусном гепатите. Биологические пробы нарушены и в случаях без желтухи.

Патогистологические изменения в печени могут быть разные: наблюдаются холангиолит и перихолангит. По Sleeper, эти изменения можно отграничить от поражений при вирусном гепатите. В некоторых случаях поражение печени может окончиться развитием цирроза печени. При очень остром течении может наступить смерть от массивного некроза печени.

Изониазид вызывает баллонную дегенерацию печеночных клеток. Комбинированное применение ПАСК и изониазида (очень частое в практике) приводит к зональному некрозу ацинусов и образованию многоядерных гигантских клеток (93).

При повышенной чувствительности к этим медикаментам кожные тесты дают положительные результаты. При тяжелом поражении печени лечение следует прекратить.

Тибон, изониазид, этионамид и пиразинамид вызывают главным образом поражения печеночных клеток (11). Известно, что изониазид и этионамид обусловливают появление пеллагроидного синдрома (неврологические нарушения, фоточувствительность, вазомоторные расстройства, стоматит и глоссит). Это побочное явление можно устранить, давая никотинамид и пиридоксин. У детей применение изониазида вызывает стеатоз печени. При лечении обычными дозами, а также и высокими дозами не наблюдается более серьезных поражений печени. Встречаются поражения типа вирусного гепатита, а также и желтуха.

Существуют различные мнения о частоте поражений печени при лечении изониазидом. Gerbaux и сотр. считают, что она составляет 1%, а Lees указывает на 5% леченных.

Поражения печени изониазидом, по-видимому, являются следствием повышенной чувствительности к лекарству. При прекращении приема клиническая симптоматика исчезает, лабораторные пробы приходят к норме, наступает полное выздоровление. В очень редких случаях подострый некроз печени, обусловленный изониазидом, может окончиться смертью (61). Сообщается и о случаях цирроза печени, вызванного изониазидом. Эти сообщения не вполне доказаны, так как изониазид часто применяется в комбинации с ПАСК. Кроме того нельзя с полной уверенностью исключить и роли вирусного гепатита.

Сообщается, что изониазид может вызвать развитие генерализованной красной волчанки, а, по-всей вероятности — и «лупоидный гепатит». Теперь обсуждается вопрос о том, в какой степени последний может быть обусловлен лекарствами.

Пиризинамид дают главным образом больным с далеко зашедшей формой туберкулеза. Поражение печени протекает с картиной гепатита; оно наступает обычно между 1-м и 3-м месяцем от начала лечения и наблюдается у 3—15% лечащихся. После прекращения лечения поражения быстро исчезают, если не зашли слишком далеко. В отдельных случаях отмечалось исчезновение желтухи несмотря на продолжение лечения пиризинамидом.

При лечении пиризинамидом каждую неделю нужно исследовать трансаминазы, так как при лечении этим медикаментом описана острая желтая атрофия печени (2).

Поражения печени андрогенными гормонами и стероидными анаболическими препаратами

В 1947 г. Werner впервые сообщил о 9 случаях желтухи, наступившей во время применения метилтестостерона. К 1959 г. в литературе уже были сообщения о 42 больных с поражениями печени, вызванных применением андрогенных гормонов. В последнее время анаболические стероиды находят все более широкое применение и интерес к ним растет. Иктерогенная роль нортандролона отмечена впервые в 1958 г. Dunning и Cachin главным образом в США. Трудно установить частоту поражений печени нортандролоном; при приеме по 20 мг и больше в сутки в течение более 3 месяцев, по мнению некоторых авторов, наступает поражение печени у 25% леченных больных. По-видимому, этот процент довольно высок. Значительно реже развивается желтуха при применении метандростенолона (дианабола) (53).

По мнению Cachin, иктерогенными являются только тестостероновые производные с алкиловой группой С-17.

Лекарства этой группы вызывают гепатотоксическое поражение и интрагепатальный холестаз (46). Серийными пункционными биопсиями печени ряд авторов доказали возможность поражения печени андрогенными стероидами. После вторичного приема лекарств этой группы желтуха появляется снова, что указывает на идиосинкразию к ним. Чем выше доза и продолжительнее лечение, тем чаще наблюдается поражение печени. Известно, что препараты этой группы чаще всего применяют в течение 3—6 месяцев (23а).

При лечении андрогенными стероидами у большинства больных наблюдаются отклонения в функциональных печеночных пробах. Клинически поражения печени обнаруживаются лишь у небольшой части леченных. Интересно и то, что бромсульфофталеиновая проба и трансаминазы могут прийти к норме несмотря на продолжение лечения андрогенными стероидами. По мнению Sherlock, поражения печени не обусловлены чувствительностью к определенным андрогенным стероидам, так как у всех больных, принимавших эти стероиды, обнаруживают отклонения в выделении бромсульфофталеина.

Анаболические стероиды вызывают поражения печени чаще у мужчин (78). Нарушения функциональных печеночных тестов (повышение уровня трансаминаз и выделения бромсульфофталеина) наблюдаются чаще, чем желтуха. Последняя развивается обычно через месяц после начала лечения, но может появиться и на 15-й день от начала применения анаболических гормонов. В принципе лечение анаболическими гормонами (дианабол, нилевар) при уже наступившей желтухе не является противопоказанным (19, 29). Выраженная желтуха при лечении метилтестостероном или анаболическими стероидами наблюдается у 5% леченных. Развивавшийся интрагепатальный холестаз обычно обратим. Желтуха — легкая или умеренная; иногда печень увеличена, неболезнена, селезенка в норме; повышенной температуры и иных аллергических

признаков не наблюдается; общее состояние не нарушено. Частым и выраженным симптомом является зуд, который может предшествовать (иногда несколькими неделями) появлению желтухи (23а).

Некроз печеночных клеток наблюдается редко. Желтухи, вызванные андрогенными гормонами, в общем протекают легко и оканчиваются после прекращения лечения полным выздоровлением. Иногда улучшение состояния наступает медленно, и желтуха исчезает спустя несколько недель. Встречаются и описания больных с летальным исходом вследствие развития массивного центролобулярного некроза.

Патогистологически, кроме преимущественно центролобулярного интрагепатального холестаза и псевдоангиоматозных изменений типа «peliosis hepatique», наблюдаются и поражения печеночных клеток. Печеночные клетки и клетки Купфера содержат более значительное количество желчного пигмента; обнаруживают больше желчи и в желчных каналах. В перипортальных пространствах не наблюдается круглоклеточной инфильтрации, чем эти поражения отличаются от гепатита вследствие повышенной чувствительности по отношению к остальным лекарствам и, в частности, к хлорпромазину.

У лапаротомированных больных (вследствие диагностической ошибки) не находили изменений в экстрагепатальных желчных путях.

Электронномикроскопически Schaffner и сотр. обнаружили изменения в ультраструктурах желчных канальцев и микроворсинок печеночных клеток у больных, которых лечили нортандролоном. Микроворсинки более низкие, утолщенные и малочисленные. Эти изменения неправильно распределены и охватывают около $^1/_3$ желчных канальцев. По Schaffner и Popper, микроворсинки печеночной клетки играют важную роль в билирубиновой секреции; их повреждение может стать причиной развития интрагепатального холестаза. Электронномикроскопически наблюдали неправильное расположение лизосом в печеночных клетках; митохондрии и эргастоплазма неправильно ориентированы в цитоплазме печеночных клеток. Поражения отмечаются главным образом в том полюсе клеток, который обращен к желчным каналам. Все это показывает, что, по всей вероятности, нарушен постмикросомный транспорт билирубина в печеночных клетках к желчным путям. Так можно объяснить появление в крови увеличенного количества непрямого билирубина, связанной формы бромсульфофталеина и прямого билирубина. В опытах на крысах доказано пониженное выделение прямого билирубина в желчные каналы (17).

Клиническая картина та же, что и при интрагепатальном холестазе. Желтуха умеренная и непродолжительная, печень несколько увеличена, а кал слабо ахоличен.

Лабораторные данные характерные для легкой холестатической желтухи.

При лапароскопии печень слегка зеленоватой окраски.

Лечение заключается, в первую очередь, в прекращении применения предполагаемого вредно действующего лекарства. Применение кортикостероидов неоправдано и результатов не дает (23). Рекомендуют лечение медикаментами этой группы продолжать не более 3 месяцев, в особенности у пожилых больных (43). При продолжительном лечении андрогенными гормонами рекомендуют проводить исследования на бром-

сульфофталеин, билирубин и трансаминазы, а при получении положительных результатов—прекращать лечение. Интересен следующий парадокс: при первичном билиарном циррозе и обтурации экстрагепатальных желчных путей метилтестостерон снимает мучительный зуд. При прекращении приема лекарства зуд появляется снова, но уменьшается желтуха; в связи с этим при холестатической желтухе не рекомендуют лечить зуд метилтестостероном.

Развитие поражения всегда благоприятно; чаще всего наступает выздоровление без остаточных явлений в течение 2—4 недель (2, 3). Есть сообщения и о больных с продолжительной желтухой и медленным выздоровлением после прекращения лечения андрогенными стероидами.

Описано развитие билиарного цирроза после применения метилтестостерона в течении 5 лет.

Поражения печени, вызываемые противозачаточными средствами

В противозачаточных средствах содержатся эстроген и прогестерон. По словам Т. Ташева, благодаря их применению осуществляется биологический эксперимент, который окажет неблагоприятное воздействие на будущие поколения. Невозможно нарушить один из наиболее тонких гормональных механизмов — овуляцию, посягнуть на инстинкт сохранения рода, не вызвав этим серьезных биологических последствий.

О «гепатите», наступающем после применения эстрогенных гормонов, известно давно (29, 84). Они приводят к повышению температуры, артральгиям, зуду, позитивированию бромсульфофталеиновой пробы и повышению уровня щелочной фосфатазы и холестерина в сыворотке. В этих случаях трансаминазы в норме или умеренно повышены. Наблюдалась благоприятная эволюция поражений.

Наблюдение за 45 женщинами, принимавшими внутрь противозачаточные средства от 1 месяца до 4 лет, указало на положительную бромсульфофталеиновую пробу.

При электронномикроскопическом исследовании обнаруживают увеличение эндоплазматического ретикулюма и перибилиарных лизосом, в связи с чем чаще возникает холестатическая желтуха.

Патогенез поражений печени связан с энзимными изменениями, которые не являются патологическим проявлением, а выражением адаптационной реакции (2, 3).

При врожденных и приобретенных нарушениях в экскреторной функции печени (синдром Dubin—Johnson, Rotor) противозачаточные средства ухудшают течение этого заболевания. Женщины, переболевшие идиопатической желтухой беременных, снова получают подобную желтуху при приеме гестагенов (2, 3).

Невыясненным остается вопрос о том, как часто наступают поражения печени при применении противозачаточных лекарств. До 1966 г. в литературе были сообщения о 35 случаях желтухи различной продолжительности, развившейся во время применения противозачаточных средств (22). В будущем можно ожидать учащения таких случаев в связи с все более широким производством и применением этих средств (Zynestrénol, Noréthindrone, Enavile, Conavide и др.). В настоящее время

(1966 г.) в США 8 миллионов, во Франции 400 тыс. женщин применяют противозачаточные средства в течение ряда лет (22). Эти лекарства получили уже широкое распространение и в других странах, в том числе и в Болгарии. Имеются сообщения о развитии желтухи после применения препаратов нортандролона и Noréthindrone (54). При применении противозачаточных средств наблюдались обратимые тромбофлебиты и изменения печеночных вен, напоминающие синдром Budd—Chiari (2, 93).

У более пожилых женщин и при более поздней беременности чаще наблюдается появление зуда, желтухи и поражений печени при применении противозачаточных средств. Blanc советует не назначать противозачаточных средств женщинам, перенесшим в прошлом желтуху во время беременности или энзимные нарушения печени.

Обычно желтуха, вызванная противозачаточными средствами, совсем легкая; обычно не развивается серьезного поражения печени, поскольку антиовуляционная доза действительно ниже, чем иктерогенная. Для возникновения желтухи имеют значение и конгенитальные факторы (82).

Поражения печени анестетиками

Галотан впервые введен в анестезиологию в 1956 г. До сих пор его использовали более чем при 20 млн. анестезий. Имеются до настоящего времени сообщения о 150 случаях токсического поражения печени галотаном (2, 3).

Вопрос о частоте галотановых поражений печени — спорен. По мнению авторов, желтуха наступает у 1 из 4 тыс. до 1 на 700 тыс. анестезий галотаном. Price и сотр. (71) считают, что галотан вызывает желтуху в одном случае на 18 тысяч анестезий. Наблюдали 11 случаев желтухи среди 500 тыс. анестезированных галотаном, из которых 6 — со смертельным исходом. В последнее время считают, что из 10 тыс. наркозов галотаном при одном наступает токсическое поражение печени со смертельностью 2% (2, 93).

В 75% случаев поражение печени наступало после нескольких раз применения, у 20% больных поражения печени были обнаружены до наркоза галотаном. По мнению некоторых авторов, поражения печени галотаном дают высокий процент смертельности — 40%; по мнению других, летальность значительно ниже, но выше по сравнению с вирусным гепатитом. Из 39 больных с поражениями печени, о которых были сообщения в 1964 г., умерли 17 (82). Sherlock сообщает о 17 больных с галотановыми поражениями печени, из которых 9 — со смертельным исходом.

Клиническая картина не отличается от картины при вирусном гепатите, в связи с чем некоторые авторы отвергают возможность галотанового поражения печени. Ставится вопрос, не идет ли речь о случайном совпадении вирусного гепатита с послеоперационным периодом. Elewant считает, что это скорее влияние операционного стресса на функцию печени. Сомнение о возможности голотанового поражения печени подкрепляется и наблюдениями, которые показывают, что после введения галотанового наркоза число послеоперационных желтух не увеличилось. У подопытных животных галотаном нельзя воспроизвести гепатоподоб-

ную картину, в связи с чем анестезиологи не считают гепатотоксический эффект доказанным. Однако известно, что у подопытных животных и марсилидом не удается воспроизвести поражение печени, подобное тому, которое наблюдается у людей (69).

При повторной анестезии галотаном в одних случаях снова наблюдается желтуха, а в других (при наличии желтухи при первой анестезии) — нет. Однако подобные явления отмечаются и при применении остальных лекарств с доказанным гепатотоксическим эффектом; поэтому положительный провокационный тест имеет гораздо большее значение, чем отрицательный.

Патогенез желтухи при галотановом наркозе остается невыясненным. Прямое гепатотоксическое действие галотана мало вероятно в связи с редкостью желтух при галотановом наркозе. Если предположить наличие непрямой гепатотоксичности, то необходим период сенсибилизации до контакта с галотаном. Немало случаев острого некроза печени остаются невыясненными. Rodgers и сотр., изучив 11 341 аутопсированного, установили 18 случаев массивного некроза печени, из которых в 6 случаях некроз развился в послеоперационном периоде, причем в одном случае был применен галотановый наркоз.

Предполагают и повышенную чувствительность некоторых больных к галотану. Об этом говорят повышенная температура и часто наблюдавшиеся тошнота и рвота.

Поражение печени обычно наступает вскоре после анестезии галотаном — на первый-второй день, и начинается повышением температуры в течение недели. Печень несколько увеличена и болезнена. Спустя несколько дней появляется желтуха. Кроме холестатической желтухи галотан вызывает и поражение печеночных клеток. Наряду с поражением печени наблюдается и поражение почек. Возможен и переход поражения печени в цирроз или фиброз (67).

Лабораторные пробы такие же как при вирусном гепатите. Уровень трансаминаз сильно повышен (иногда до 2800 ЕД). Повышена также концентрация щелочной фосфатазы.

Патогистологическая картина галотанового поражения печени та же, что при эпидемическом гепатите, как это установлено при множественных пункционных биопсиях и на вскрытии. Обнаруживают массивный некроз печени, главным образом центролобулярный, моноцитарную инфильтрацию в перипортальных пространствах, образование новых печеночных канальцев, регенерацию печеночных клеток и слабый перипортальный фиброз (67). В случаях быстро наступавшей смерти обнаруживали диффузный некроз печени с полным стиранием печеночной структуры.

Развивается заболевание по разному: наблюдается доброкачественное течение или же развивается тяжелая клиническая картина, оканчивающаяся печеночной комой. Допускают, что галотановое поражение печени может протекать и хронически, приводя к постнекротическому циррозу (67).

В тех случаях, когда при первой анестезии наступило повышение температуры, рекомендуют анестезию галотаном не повторять. Следует заранее провести ингаляционный тест — если больные реагируют повышением температуры, ознобом, повышением трансаминаз и били-

рубина, галотанового наркоза применять не следует. В тоже самое время следующий наркоз больному давать не ранее как через 6 месяцев.

Хлороформ. Его токсическое действие известно давно и хорошо изучено. При 200 тыс. анестезий хлороформом умерли 11 человек, из которых 1 от токсического гепатита (2, 93). По другим данным, при анестезии хлороформом токсический гепатит возникает в 1% случаев. Из 93 анестезий в 17 случаях было установлено повышение трансаминаз, у отдельных больных — положительные сульфобромфталеиновые пробы и у 1 больного — гистологические изменения, подобные изменениям при вирусном гепатите (93). Желтуха наблюдалась на 1-й до 4-го дня. В тяжелых случаях возникала гипогликемия. Небольшие дозы вызывают некроз клеток в центре дольки, стеатоз печени и незначительные воспалительные изменения. Большие дозы приводят к массивному некрозу печени. Обычно эти изменения оканчиваются полным выздоровлением.

У собак наркоз хлороформом вызывает замедление выделения бромсульфофталеина (33).

Поражениям печени, вызванным хлороформом, способствует плохое общее состояние пациента.

Американские авторы изучили влияние различных наркотических средств (эфир, циклопропан, пентонал, трибромэтанол) и установили отклонения в функциональных печеночных тестах у 50% исследованных.

Поражения печени хлороформом могут, хотя и очень редко, вызвать развитие цирроза.

Поражения печени тетрахлорметаном

Тетрахлорметан используют в промышленности в качестве растворителя. В последнее время им широко пользуются для очистки (рабочих помещений, в хозяйстве и т. д.). При несоблюдении необходимых мер предосторожности можно вызвать отравление. Наблюдались отравления и при вдыхании тетрахлорметановых испарений, а также и при использовании тетрахлорметана для самоубийства. Поражения этим средством могут наступить и при лечении некоторых паразитарных заболеваний, в частности, фасциолеза. Поражения тетрахлорметаном зависят и от чувствительности пациентов. Кроме того опасен и синергизм с другими гепатотоксическими веществами.

Тетрахлорметан проникает и сквозь плаценту, а, стало быть, может вызвать и неонатальный токсический гепатит.

Патогистологически обнаруживают диффузную жировую дистрофию и центролобулярный некроз с кровоизлияниями, а также и воспалительно-клеточную инфильтрацию в перипортальные пространства. Клеточная регенерация начинается с периферии долек. Электронномикроскопически наблюдается набухание митохондриев с повышенной проницаемостью их мембран, вследствие чего теряются энзимы и Ко-факторы и нарушается окислительное фосфорилирование в митохондриях.

Клиническая картина характеризуется желудочно-кишечными нарушениями (тошнота, рвота и боли), головной болью, гепатомегалией, желтухой и смертью. В таких случаях развивается острая желтая атрофия. Обычно позже наступает и тяжелое поражение почек (гепаторенальный синдром) с олигурией, анурией и гиперазотемией. В от-

дельных случаях наблюдаются отек легких и сердечно-сосудистая слабость.

Вследствие печеночной недостаточности смерть наступает уже в течение первой недели. Смерть от почечной недостаточности наблюдается обычно в течение второй или третьей недели.

Большинство больных выздоравливает, хотя восстановительный период иногда длится долго. Возможно полное восстановление.

При продолжительном применении тетрахлорметана может развиться и цирроз печени.

Из *лабораторных проб* более характерными являются положительные флокуляционные тесты, повышение остаточного азота, понижение холестерина, сахара крови, кальция и калия. Обнаруживают также билирубин и уробилиноген в моче, понижение сывороточной холинэстеразы, протромбина и повышение трансаминаз.

Лечение поражений печени тетрахлорметаном неспецифическое. Необходимо с особым вниманием следить за урегулированием водно-минерального баланса.

Во избежание вторичных инфекций назначают антибиотики. Введение холина и антигистаминовых препаратов уменьшает поражения митохондриев. Производят вливания левулезы. Эффект применения кортикостероидов сомнителен. При почечной недостаточности (уремия) приходится прибегнуть к гемодиализу. При поражении печени наступает цирроз. При приеме тетрахлорметана через рот следует немедленно принимать 120 мл парафинового масла, делать промывание желудка, принимать 30 г сульфата натрия и carbo medicinalis. При вдыхании тетрахлорметана необходимо применять кислородную терапию и сердечно-сосудистые средства. Противопоказаны молоко и касторовое масло (усиливают резорбцию) и адреналин и его производные (вызывают трепетание желудочков).

Тетрахлорэтан и пентахлорэтан используются в качестве растворителей жиров. Они также токсичны для печени, развивается картина, напоминающая картину при употреблении тетрахлорметана. Трихлорэтилен применяют также для очистки и в качестве растворителя жиров. Поражает печень реже (при хроническом отравлении), но приводит к тромбозу сосудов, поражению зрительных нервов, обоняния, к дрожанию рук и атактической походке.

Хлорированный нафталин в электропромышленности применяют для изолирования (может ингалироваться) и в качестве инсектицидного средства; поражает печень.

Гексахлорциклогексан ($C_6H_6CL_6$) обладает неприятным запахом, в связи с чем редко приводит к отравлению (смертельные дозы — 16 до 150 мг/кг веса). Приводит к стеатозу и дегенерации печеночных клеток.

Тринитротолуолом пользуются для приготовления ароматических соединений, органических красок и взрывчатых веществ. В организм проникает сквозь кожу, слизистые оболочки и через желудочно-кишечный тракт. При отравлении им чаще всего развивается гепатит (желтуха или апластическая анемия, функциональные расстройства пищеварительных органов, нервной системы, катаракта и цианоз вследствие появления метгемоглобинемии. При остром отравлении желтуха быстро прогрессирует и наступает смерть с 12-го до 53-го дня. Желтуха может

развиться и спустя две недели с гепатомегалией, асцитом и геморрагиями.

Такая же примерно картина наблюдается и при отравлении динитробензолом ($C_6H_4(NO_2)_2$). Отлагается в жировых депо и освобождается алкоголем — тогда наступает острое отравление с цианозом, с метгемоглобинемией и метгемоглобинурией. Может привести к острой желтой атрофии печени.

Поражения печени тяжелыми металлами

Золото. Препараты золота находят широкое применение при лечении инфектполиартрита. В масляных растворах и при парентеральном применении препараты золота оказывают более тяжелое токсическое действие. Поражения обусловлены повышенной чувствительностью больного или передозировкой препарата.

Клиническая картина отличается не только общими проявлениями (крапивница, отеки), но и пищеварительными расстройствами — отсутствием аппетита, рвотой и поносом.

Вследствие оседания золота в печени наступает картина токсического гепатита, выражающаяся в желтухе, гематомегалии и болях в области печени. Иногда желтуха обусловлена гемолизом.

Со стороны мочи наблюдаются альбуминурия, цилиндрурия и гематурия. Редко наступает олигурия с задержкой азота.

Иногда бывают и поражения системы кроветворения, причем появляются геморрагический диатез, лейкоцитопения, анемия и тромбоцитопения.

Профилактика состоит в отказе от лечения препаратами золота больных с поражениями печени, их назначении в умеренных дозах и в двумесячных перерывах между двумя курсами лечения.

Мышьяк. У нас больные гепатитом после лечения неосальварсаном описаны Молловым, Стефчевым и Поповым. Спустя 1—3 недели после начала лечения неосальварсаном может появиться желтуха, причем доза не имеет значения: может появиться и после одного впрыскивания (идет речь о сверхчувствительности замедленного типа). Сопровождается общими реакциями: крапивницей, конъюнктивитом, повышением температуры, отсутствием аппетита. Щелочная фосфатаза повышена, тимоловая проба в норме; установлена эозинофилия в периферийной крови. Может окончиться полным выздоровлением. В настоящее время неосальварсан почти вышел из употребления. У некоторых больных страдание заканчивалось циррозом или смертью вследствие острой желтой атрофии. Малые дозы мышьяка вызывают подострое поражение печени, продолжительность которого достигает иногда семи с половиной месяцев. Гистологически обнаруживают желчный пигмент в клетках Купфера. Кроме того наблюдаются некрозы, разрастание соединительной ткани в перипортальных пространствах и разрастание желчных каналов.

В опытах на кроликах можно вызвать и настоящий цирроз печени.

У людей как прием внутрь фаулерова раствора, так и парентеральная терапия могут привести к циррозу печени, что позволяет некоторым авторам говорить о мышьяковом циррозе (67).

В 1900 г. в Манчестере произошло массовое отравление мышьяком при потреблении пива, вызвавшее поражение печени, сопровождающееся асцитом. Может развиться и билиарный цирроз (50).

При внутривенном непродолжительном лечении массивными дозами трехвалентного мышьяка (мафарсен, арсфенамин) наступает токсическое поражение печени у 7,1—18,4% леченных, выражающееся быстропреходящей желтухой.

Hanger и Gutman сообщают о 92 случаях желтухи, развившейся вследствие лечения арсфенамином, в том числе 12 с холестатической желтухой. При пункционной биопсии печени был обнаружен холестаз, сопровождающийся воспалением (холангиолит и перихолангиолит).

В *клинической картине* преобладают симптомы со стороны желудочно-кишечной системы и мучительный зуд. При очень продолжительном течении наблюдается и ксантоматоз. У 12 больных продолжительность желтухи была свыше двух с половиной месяцев (в отдельных случаях бывает и до 7 месяцев). *Лабораторные показатели* — характерные для холестаза печени.

Развитие болезни благоприятное. Наблюдаются спонтанные излечения и у больных с продолжительным течением. В тяжелых случаях может неожиданно развиться печеночная кома и наступить смерть.

Серебро. Отравления серебром сравнительно редки. Если принять внутрь 100 г, могут развиться фарингит, гастроэнтероколит и тяжелый гепато-нефрит со смертельным исходом. Продолжительное применение малых доз вызывает аргиризм, характеризующийся появлением голубоватой окраски кожи с металлическим оттенком. Серебро обнаруживают в экскретах, в том числе и в желчи.

Фосфор. Токсическим является лишь желтый фосфор вследствие его легкой растворимости. При поглощении он отлагается главным образом в печени. Отравление фосфором приводит к жировой дистрофии и некрозу печеночных клеток, к разрастанию соединительной ткани в перипортальных пространствах.

Клинически отравления фосфором характеризуются диспептическими явлениями, болями, вздутием живота, желтухой и кровоизлиянием. Симптомы острого отравления развиваются в течение первых 2 дней. У больных наблюдается рвота, причем рвотные массы отличаются темным цветом, свечением в темноте и запахом чеснока. Отмечается увеличение печени. При тяжелых отравлениях смерть наступает в первые дни с картиной коллапса и острой почечной недостаточностью.

Дихлордифенил-трихлорэтан (ДДТ). Большие дозы токсичны для печени (83) — вызывают стеатоз и некроз печени с появлением желтухи. Его действие проявляется при повышенной чувствительности к нему пациента. Отлагается в жировых депо организма и при быстром похудании вследствие голодания наступает интоксикация с появлением парестезий, потерей равновесия и сознания (2, 93). Может причинить узелковый периартерит с тромбозом вен. Возможно и хроническое отравление ДДТ с развитием гепаторенального синдрома; после хронического отравления может наступить и цирроз печени (2, 3).

В 1940 г. появилось сообщение некоторых французских авторов о поражении печени некоторыми препаратами оксифенарсина. Препарат карбарсон, содержащий мышьяк, применяют для лечения амебиаза; редко он вызывает желтуху холестатического типа, обычно оканчивающуюся выздоровлением. Подобные поражения может вызвать и ацетарсол (осарсол), который применяют для лечения кандидамикоза и трихомониаза.

Поражения печени транквилизаторами

Хлорпромазин (ларгактил и др.). Различные авторы дают разные сведения о частоте хлорпромазиновых желтух; по Gambescia и сотр. — 1,1%, по Hollister — 1,9%, по Pirotte — 1%, по Lambram — 0,5—2% и по Markoff — 0,5—3%.

За 14 лет (1955—1968 гг.) из леченных нейролептиками 63 022 человек у 79 наблюдался холестатический гепатит (7). По данным Schaffner (78), после 10 лет широкого применения хлорпромазина отмечено несколько тысяч больных с поражениями печени и желтухой.

По данным Markoff, следующие производные фенотиазиновой группы могут стать причиной поражений печени (в нисходящем порядке): хлорпромазин, мепазин (пакатал), левопромазин, перфеназин и меллерил.

Хлорпромазиновые поражения печени могут протекать и без желтухи. Часто еще до появления желтухи наблюдаются повышение температуры, сонливость, отсутствие аппетита, тошнота, зуд и высыпания на коже. Спустя приблизительно 2 недели после начала лечения возникают боли в верхней половине живота (41).

Потемнение мочи, ахолический кал и веридиновая желтуха трудно отличаются от «хирургической желтухи», что имеет очень большое значение избегнуть хирургического вмешательства.

Желтуха обычно развивается в течение первых четырех недель (чаще всего на 8—10 день) от начала лечения хлорпромазиновыми препаратами.

Патогенез хлорпромазиновых желтух остается невыясненным. Количество препарата и продолжительность лечения не играют существенной роли. Желтуха может развиться после приема даже 1 таблетки 20 мг (47). Алкоголизм и плохое питание замедляют выздоровление и обусловливают наступление рецидивов. Беременность, по-видимому, способствует увеличению продолжительности течения желтухи, что, по всей вероятности, обусловлено особой гормональной почвой. Предварительное поражение печени (вирусным гепатитом и др.) создает условия для более частого возникновения и более тяжелого течения лекарственного поражения (16).

В возникновении желтухи играют роль повышенная проницаемость холангиол, регургитация желчи, ее сгущение и образование тромбов, нарушенный транспорт билирубина из желчных клеток в желчные каналы (2, 3).

Положителные функциональные печеночные пробы отмечаются у 20% леченных хлорпромазином; они могут прийти к норме несмотря на продолжительность лечения — по всей вероятности, наступает спонтанная десенсибилизация (19). Лабораторные тесты характерны для механической желтухи и позитивируются уже приблизительно на 3-й день от начала лечения: уровень билирубина в моче и сыворотке повышается. Наблюдается также значительное повышение щелочной фосфатазы, лейцинаминопептидазы и холестерина. Содержание трансаминаз повышается редко; флокуляционные пробы отрицательные. Werther и Korelitz сообщают об эозинофилии в периферической крови у 18 из 22 леченных хлорпромазином. Иногда появляется лейкопения с агранулоцитозом. Повышение трансаминаз менее значительное по сравнению с вирусным гепатитом, а ускорение РОЭ — более подчеркнутое (47).

Развитие болезни благоприятное: обычно наступает выздоровление в течение первых четырех недель от начала поражения печени. Однако иногда наблюдается подострое и хроническое течение поражения печени (до 3 лет).

До настоящего времени имеются сообщения о 21 случае с продолжительным течением (более 1 года) хлорпромазиновой желтухи (59). При этих затяжных течениях желтуха интенсивная, зуд мучительный, наступает значительное похудание вследствие отсутствия аппетита и плохого всасывания питательных веществ из тонкого кишечника. Часто наблюдаются продолжительные поносы, в связи с чем развивается остеопороз. Иногда болезнь сопровождается умеренной анемией, обусловленной кровоизлияниями в желудочно-кишечный тракт в связи с появлением гипопротромбинемии.

В случаях хронического течения печень увеличена: позже отмечается спленомегалия и портальная гипертония. Когда желтуха продлится более 6 месяцев, наступает ксантоматоз (вследствие гиперхолестеринемии). Norredam и Brick сообщают о случае с доказанным костным ксантоматозом.

И при затяжном течении желтухи возможно выздоровление; есть сообщение о больном, выздоровевшим после 1050-дневной желтухи (81).

Данные *лабораторных проб* особенно характерны при продолжительном холестазе печени: повышение билирубина (иногда до 40 мг %), сильное повышение щелочной фосфатазы. Значительно повышается уровень

липидов (главным образом свободного холестерина, фосфолипидов и β-лимфопротеинов). Содержание α-липопротеинов сильно снижено или они полностью отсутствуют. Исследования при помощи радиоактивных элементов показывают, что повышение уровня холестерина и фосфолипидов в сыворотке крови обусловлено не только затрудненным выведением их желчными путями, а также и увеличенным синтезом в печени.

При тяжелом поражении печени наряду с интрагепатальным холестазом наблюдается и поражение печеночных клеток, на что указывает продолжительное повышение трансаминаз, иногда до 570 ЕД (они повышаются на 5-й день от появления желтухи и остаются на этом уровне до 9 и более месяцев). Повышение трансаминаз — неблагоприятный признак, который говорит о вероятной хронификации процесса (67). Флокуляционные пробы в норме или слабо нарушены (возможно, что они изменяются вследствие холестаза). Остальные лабораторные пробы показывают самые различные отклонения от нормы. Вопреки ожиданию, иногда уровень протромбина, проконвертина и проакцелерина парадоксально значительно повышен (от 100 до 400%). По всей вероятности, это обусловлено гиперпродукцией этих факторов в печеночных клетках (51).

Иногда, несмотря на банальную эволюцию и исчезновение желтухи, биологические тесты (щелочная фосфатаза, трансаминаза, холестерин, бромсульфофталеиновая проба) остаются нарушенными в течение нескольких месяцев и даже лет.

Для обнаружения хлорпромазинового поражения печени большое значение имеет бромсульфофталеиновый тест, который, по мнению большинства авторов, наиболее чувствителен. По данным Elewant и сотр., из 68 больных, леченных хлорпромазином, у 2 развилась желтуха, а у 34 было обнаружено замедление в выделении бромсульфофталеина. Они считают, что это может быть обусловлено не только холестазом и поражением паренхимы печени, а также и уменьшением дебита крови в печени под воздействием хлорпромазина (32).

Патогистологически обнаруживают ряд изменений: поражение желчных каналов центролобулярно, а иногда и поражение печеночных клеток. В перипортальных пространствах наблюдаются разрастание соединительной ткани и круглоклеточная инфильтрация. Патологическая картина сильно напоминает картину при билиарном циррозе и отличается лишь обратимостью изменений (82). На местах резорбировавшихся воспалительных клеточных элементов обычно разрастается соединительная ткань. Редко это может привести к нарушению архитектоники печени. Круглоклеточная инфильтрация моноцитов и эозинофильных гранулоцитов в перипортальных пространствах выражена слабее, чем при вирусном гепатите (2. 3).

Диагноз и дифференциальный диагноз хлорпромазиновых желтух иногда чрезвычайно затруднительны. Если не выяснить из анамнеза, что больной принимал данное лекарство, и при отсутствии аллергических продромов, диагноз колеблется между механической желтухой и первичным билиарным циррозом. Изредка путем пункционной биопсии печени можно с положительностью исключить наличие механической желтухи. Часто приходится прибегать к пробной лапаротомии с радиоманометрией для исключения экстрагепатальной механической желтухи.

Лечение обычно заключается в «бдительном выжидании» (46). В данном случае специфического лечения нет. Лечение кортикостероидами

не имеет особого значения; скорее его следует принять как «терапевтический триумф». Аллергический характер болезни подсказывает необходимость кортикостероидного лечения. С другой стороны, такое лечение чревато опасностью тяжелого желудочно-кишечного кровоизлияния, усиления стеатоза печени и поражения костей. Применение кортикостероидов не может предупредить вторичного возникновения желтухи при возобновлении лечения хлорпромазиновыми препаратами (87).

Большое значение для лечения имеет хорошо сбалансированный диетический режим с ограничением жиров. Применяется и симптоматическое лечение в зависимости от преобладающих нарушений. Назначают большие дозы препаратов кальция, вит. K и вит. D, а также десенсибилизирующие и гепатопредохраняющие лекарства (7).

Метилтестостерон и норэтандролон оказывают хороший эффект в отношении зуда, но их избегают в связи с их гепатотоксическим эффектом (67).

Поражения печени барбитуратами

При непереносимости медикаментов этой группы наблюдаются повышение температуры, сыпь, зуд, поражения печени и почек. После применения л ю м и н а л а возможно развитие желтухи (на 14-й день) с появлением темной мочи, ахолического кала и крапивницы (21). В некоторых из этих случаев обнаруживают гепатомегалию, понижение протромбина и альбумин-глобулинового индекса. При гистологическом исследовании умерших больных находили жировую дистрофию и жировой некроз печеночных клеток (80). Эти поражения обусловлены повышенной чувствительностью к барбитуратам, в связи с чем их применение противопоказано при наличии печеночных заболеваний (2, 3). У лиц с выраженным диффузным поражением печени барбитураты оказывают более сильное снотворное действие и могут привести к коме.

Поражения печени ингибиторами моноаминоксидазы (МАО). М а р с и л и д (и п р о н и а з и д). Впервые этот препарат создан и введен в клиническую практику в 1952 г. для лечения туберкулеза. После того, как был установлен эйфорический эффект марсилида, обусловленный торможением активности моноаминоксидазы, его начали широко применять для лечения депрессивных состояний. В последнее время он применяется при лечении коронарной недостаточности сердца.

В опытах на животных было установлено, что марсилид вызывает желтуху и некроз печеночных клеток. Существуют и обратные мнения: в опытах на животных другие авторы не наблюдали изменений в печени, вследствие чего считают, что поражения печени — результат идиосинкразии.

Позже с применением препарата у людей выяснилось, что он вызывает желтуху у значительной части леченных (5—10%) (51). До сих пор частота поражений печени при применении марсилида остается неизвестной. По мнению некоторых авторов, он вызывает поражения печени гораздо реже — у 0,02—1,4% пациентов (76). Labram и Hoody сообщают о 100 случаях токсического гепатита, вызванного марсилидом при лечении 500 тыс. больных. Из 90 заболевших желтухой умерло 19 больных (93).

Поражения печени марсилидом часто протекают тяжело и приводят к смерти в 15—20% заболевших. Другие авторы (93) сообщают о смерти 50% больных с наступавшими поражениями печени. До сих пор в литературе описаны 26 случаев со смертельным исходом. Однако чаще поражения печени марсилидом заканчиваются выздоровлением в течение 5 недель до 3 месяцев (37).

Клиническая и лабораторная характеристика желтух, вызванных ипрониазидом, чрезвычайно напоминают эпидемический гепатит. Предиктерическая стадия отличается неопределенными симптомами со стороны желудочно-кишечной системы. Желтуха длится обычно 2—3 недели. Наблюдается слегка выраженная гепатоспленомегалия. При тяжелых поражениях печень уменьшается в размерах, и в таких случаях часто развивается печеночная кома. Интересно отметить, что заболевание может наступить и спустя 20 дней после прекращения приема лекарства. Тяжесть поражения не всегда зависит от величины дозы и продолжительности лечения. Поражение печени, сопровождаемое желтухой, можно вызвать и при приеме 600 до 19 800 мг марсилида (69). Желтуха наблюдается при применении суточной дозы 25 —125 мг и при общей дозе 300—7500 мг. При повторном лечении марсилидом желтуха появляется вновь.

В хронически протекающих случаях может развиться постнекротический цирроз печени (70).

По *патологической картине* поражения марсилидом напоминают вирусный гепатит: наблюдаются диффузные очаги клеточного некроза (главным образом, центролобулярные), в различной степени выраженная перипортальная круглоклеточная инфильтрация, а иногда и интрагепатальный холестаз. При затянувшемся на несколько недель заболевании в перипортальных пространствах обнаруживают разрастание соединительной ткани, образование новых желчных каналов и псевдодолек. Электронномикроскопическое исследование показывает нарушения в эргастоплазме печеночных клеток и изменения в микроворсинках — число их уменьшается, они становятся ниже и толще.

Лечение — как при вирусном гепатите: постельный режим, диета и витамины. Кортикостероиды не оказывают положительного эффекта (2, 3).

Остальные ингибиторы моноаминоксидазы, такие, как гидразинэниламид, фенелзин, изокарбоксазид, транилципромин, β-фенилизопропилгидразин, хотя и редко, также могут вызвать подобные эпидемическому гепатиту поражения печени. Сообщают и о случаях массивного некроза печени с летальным исходом (78). Предполагают, что медикаменты этой группы могут вызвать постнекротический цирроз печени, особенно при развитии подострого и хронического поражений печени (67).

Поражения печени антимитотическими средствами

В литературе встречаются сообщения о поражении печени рядом цитостатиков и антиметаболитов (55). Из 291 больного, леченного цитостатиками, Stauber обнаружил поражения печени у 2,5%. Следует подчеркнуть, однако, что чрезвычайно трудно дать правильную оценку действию этих лекарств в отношении поражения печени, поскольку ос-

новной процесс (лейкемия, неоплазма) вызывает механическую компрессию печеночных клеток и разрастание соединительной ткани в печени.

Патогенез поражений цитостатиками сложен: прямое поражение печеночных клеток, вызывающее вторичное разрастание соединительной ткани и портальную гипертонию (67).

Кроме того, при указанных выше заболеваниях обычно проводится лечение несколькими гепатотоксическими лекарствами (кортикостероиды и пр.), переливанием крови. Однако нет никакого сомнения в том, что цитостатики вызывают поражения печени (фиброз). По данным Hutter, химиотерапия приводит к фиброзу печени у 31 до 80% леченных. Антимитотические средства могут вызвать перипортальный склероз (67).

Антиметаболиты (6-меркаптопурин, пуринетол, 6-хлорпурин, колхамин, аметоптерин). Следует ожидать, что антимитотические средства поражают печеночные клетки путем нарушения их обмена. Токсичность 6-меркаптопурина ярче выражена при применении его в более значительных дозах. У подопытных животных применение 6-меркаптопурина вызывает не только поражения печени, но и изъязвление стенок тонких кишок (10). После прекращения приема лекарства поражения быстро регрессируют в 50% случаев. Ellison сообщает о поражении печени при лечении 6-меркаптопурином, при котором развилась желтуха, продлившаяся 7 месяцев — до смерти больного.

Гистологическая картина — характерная для токсического гепатита с центролобулярным некрозом. Наблюдаются изменения в печеночных клетках. В перипортальных пространствах обнаруживают различной степени фиброз с пролиферацией желчных каналов и лейкемической клеточной инфильтрацией. Реже встречаются рассеянный некроз и жировая инфильтрация печеночной паренхимы (67).

Метотрексат реже вызывает поражение печени, характеризуется легким стеатозом и перипортальным фиброзом, а лабораторно — повышением уровня билирубина, щелочной фосфатазы и трансаминаз и замедленным выделением бромсульфофталеина может привести к циррозу печени.

Аминоптерин. Miller и сотр. (62) сообщают о 7 детях, леченных аминоптерином в течение 9 до 12 месяцев; у 5 из них на вскрытии обнаружен фиброз печени. Исследование гомогенатов печени у крыс показало, что аминоптерин действует на холин и аминовые кислоты.

При лечении аминоптерином лабораторные исследования указывают на повышение уровня билирубина, щелочной фосфатазы, уменьшение альбуминов и увеличение гамма-глобулинов и положительные флокуляционные печеночные пробы.

Уретан. У людей, хотя и очень редко (в литературе до настоящего времени имеются сообщения об 11 случаях), уретан может стать причиной развития гепатита со смертельным исходом, отличающегося центролобулярным геморрагическим некрозом. И здесь идет речь о первичном поражении сосудов печени. Доза, в этих случаях обусловливавшая поражение, была различной — от 144 до 2500 г, распределенная на периоды от 39 дней до 21 месяца (89). Это заставляет авторов считать, что здесь имеет место больше индивидуальная идиосинкразия, чем прямое токсическое поражение.

Для *клинической картины* характерны увеличение печени, умеренная и непостоянная желтуха и быстрое скопление жидкости (водянка). Поражение протекает подостро, и смерть наступает в течение нескольких дней до нескольких недель. Выздоровление возможно, но наблюдается исключительно редко. Имеются сообщения о некоторых случаях хронического течения (67), в которых наблюдались повышение уровня трансаминаз и щелочной фосфатазы, положительная бромсульфофталеиновая проба и, редко, повышение билирубина. При гистологическом исследовании обнаруживают центролобулярный некроз и жировую инфильтрацию, воспалительно-клеточную инфильтрацию и фиброз в перипортальных пространствах (2, 3).

Поражения печени антикоагулянтами

Антикоагулянты группы дикумарина могут вызывать поражения печени, выраженные желтухой или только позитивированием некоторых лабораторных проб (повышение уровня трансаминаз, положительная бромсульфофталеиновая проба и др.), но без желтухи. У значительного числа больных, долгое время принимавших антикоагулянты, поражений печени не обнаружено.

Обычно желтуха появляется на 7-й до 10-го дня. При поражении антикоагулянтами она бывает типа интрагепатального холестаза, но возможны и смешанные поражения. Антикоагулянты вызывают аллергический гепатит — заболевание начинается крапивницей, поносом, эозинофилией, панцитопенией и лабораторными пробами на холестазу.

Фенилиндандион (PID). Действие препарата на печень у людей еще не вполне выяснено. Sherlock лечила 21 больного и ни у одного из них не оказалось поражений печени. После 1954 г. многие авторы описывали появление желтухи и поражений печени при лечении фенилиндандионом. Иногда поражения наступают и развиваются после прекращения лечения. Чаще желтуха появляется через неделю после начала лечения.

Клиническая картина псевдогепатита отличается более или менее выраженными аллергическими реакциями. Желтуха смешанная (гепатоцеллюлярная с холестазом), напоминающая поражения при лечении ПАСК: преобладают симптомы гепатоцеллюлярного поражения, а иногда — холестаз; в третьих случаях картина смешанная.

Гистологическая находка при этих поражениях слабо изучена. Сообщают о плазмоцитарной центролобулярной инфильтрации, о фиброзной реакции в перипортальных пространствах и иногда с выраженным стеатозом. Летальность относительно высока, в особенности при одновременном поражении почек. Наряду с поражением печени иногда наблюдаются агранулоцитоз и интерстициальный нефрит (72).

Поражения печени противоревматическими средствами

Фенилбутазон (бутазолидин). Поражения печени наблюдаются у 1% леченных фенилбутазоном (31). Ряд экспериментальных и клинических данных показал, что поражение является следствием повышенной чувствительности.

Клинически поражение печени проявляется различными симптомами. Клиническая картина иногда полностью покрывается с картиной эпидемического гепатита, в других случаях — эпидемического гепатита с холестазом, а иногда и ангиохолита (31). Чаще всего наблюдается спонтанное и полное выздоровление, но известны и случаи со смертельным исходом. Поражение печени может быть и хроническим (в течение нескольких месяцев). Engelman и сотр. сообщают о больном, у которого спустя шесть месяцев развилась картина постнекротического цирроза печени, доказанного гистологически. Пришлось прибегнуть к анастомозу между v. porta и v. cava.

А т о ф а н (ц и н к о ф е н) в прошлом широко применялся для лечения ревматизма. Позже было обнаружено, что этот препарат сильно токсичен в отношении печени и нередко приводит к гепатонефриту. Поэтому в настоящее время его перестали применять. Поражение печени, по всей вероятности, следствие непереносимости медикамента, на что указывает и ряд других аллергических симптомов (67).

Гепатит развивается постепенно и чаще протекает доброкачественно; в течение 6—8 недель больной выздоравливает. Желтуха развивается спустя несколько недель до нескольких месяцев после начала лечения, но может возникнуть и спустя несколько месяцев после его прекращения. Поражения печени атофаном могут протекать подостро. Pirotte сообщает о больном с поражением печени, которого лечили АКТГ и который выздоровел спустя 3 месяца.

П р о и з в о д н ы е п и р а з о л о н а. Препараты этой группы применяют в качестве болеутоляющих и противовоспалительных средств. Они могут часто обусловливать сравнительно легкие поражения печени — приблизительно у 50% леченных. Наблюдаются преимущественно кожные реакции, поражения желудочно-кишечного тракта и системы кроветворения (появление агранулоцитоза), центральной нервной системы, сердца и зрения.

Они могут вызвать гепатит, иногда с выраженной желтухой и различными по степени нарушениями функциональных печеночных тестов. У детей наблюдаются острые отравления (52).

Гистологически обнаруживаются признаки токсического гепатита с выраженным центролобулярным некрозом, клеточной инфильтрацией и стеатозом печени.

В общем, прогноз этих поражений благоприятен, но в литературе встречаются сообщения о случаях со смертельным исходом или с развитием постнекротического цирроза печени (35).

Поражения печени противопаразитарными средствами

А т е б р и н. В 1939 г. Clark и сотр. в опытах на собаках при применении больших доз атебрина установили ряд нарушений в функции печени. Особенно бросалось в глаза отклонение в выделении бромсульфофталеина, соответствовавшее величине применявшейся дозы.

У людей атебрин также может вызвать токсический гепатит и замедленное выделение бромсульфофталеина (33).

Х и н и н. Может причинить гемолитический криз и вызвать желтуху вследствие перегрузки печеночных клеток желчным пигментом

(непрямым билирубином). Образующиеся комплексы между эритроцитами и хинином действуют в качестве антигена, обусловливающего образование антител. Указанный механизм действия является частью возникающих в подобных случаях аллергических реакций (82).

Препараты стибозана (фуадин), также как хинин и атебрин, могут вызвать цитолитический гепатит. То же самое сообщают и о некоторых антимоновых препаратах.

В 1956 г. в Турции сообщили о большом числе случаев с porphyria cutanea tarda, обусловленной потреблением муки из пшеницы и кукурузы, обработанной фунгицидными средствами, гексахлорбензолом и гризеофульвином. У людей, употреблявших эту муку, это заболевание сопровождается порфиринурией, изменениями на коже (гипертрихоз, пигментация и пузыри) на непокрытых местах тела и сопровождающие их фиброз и цирроз печени. «Пусковым моментом» заболевания может быть употребление алкоголя, висмута, милерана и противозачаточных средств.

Лекарственные поражения печени при портальной гипертонии и после шунтовых операций

Известно, что при тяжелых печеночных заболеваниях введение больших доз содержащих азот веществ, таких, как метионин или хлорид аммония, может привести к печеночной коме. Тиазидные и значительная часть остальных диуретиков, вызывающих потери калия, приводят к гипокалиемии и печеночной коме (82). При продолжительном применении мочегонных средств, в особенности ртутных диуретиков, и соблюдении бедного поваренной солью режима, или при сочетании диуретиков с частыми пункциями живота у больных с декомпенсированным циррозом может развиться гипонатриемический синдром с почечной недостаточностью.

Особенно осторожно следует применять седативные и снотворные средства при хронических заболеваниях печени, в особенности при лечении больных с подчеркнутой склонностью к печеночной коме.

Фенобарбитураты причиняют поражения печени, выражающиеся в скоплении круглоклеточных элементов и разрастании соединительной ткани в перипортальных пространствах.

Морфин обезвреживается в печени. При тяжелых поражениях печени в связи с нарушением детоксической функции этого органа уровень морфина в крови повышается, вследствие чего наступает относительная передозировка, которая приводит к печеночной коме.

Известно, что после шунтовых операций часто развивается энцефалопатия: при анастомозах между v. portae и v. cava — у 14 — 50% и при спленоренальных — у 10—21% оперированных. Важным фактором, способствующим развитию энцефалопатии, является гипераммониемия, а основным источником образования аммиака — кишечник. Аммиак образуется вследствие расщепления белков и под влиянием патогенной кишечной флоры. Состояние больных быстро улучшается после удаления белков из пищи и приема антибиотиков внутрь (неомицин 3—6 г в сутки) (57).

Анастомозы между v. portae и v. cava создают условия для сенсибилизации организма в отношении некоторых медикаментов и продуктов питания. Вот почему Leger и др. советуют в подобных случаях назначать лекарственные средства с большой осмотрительностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Байльдинова, И. М. Тер. арх.*, 1971, 1, 101—103. — 2. *Бондарь, З. А.* Клиническая гепатология, Медицина, М., 1970, 406. — 3. *Бондар , З. А., С. Д. Подымова. Тер. арх.*, 1970, 5, 8—14. — 4. *Браилски, Хр.* В: Лекарствена болест, Мед. и физк., С., 1970, 494. — 5. *Василенко, В. Х., Г. В. Цодиков. Клин. мед.*, 1970, 6, 18—25. — 6. *Губергриц, А. Я., А. В. Лесничий, И. В. Шевченко. Тер. арх.*, 1971, 12, 63—68. — 7. *Гуревич, И. Я., В. Райский, В. И. Кузнецов. Клин. мед.*, 1971, 83—87. — 8. *Зислин, Д. М., Н. П. Стерехова, Н. К. Васильева, Ф. С. Кузьмина, А. Н. Лашнева, А. С. Воронцева, В. И. Жданова. В. М. Колмогорцева. Совр. мед.*, 1972, 2, 130—133.— 9. *Кончаловская, Н. М., А. С. Вишневский, А. В. Ходакин, Т. Б. Попова, Ю. С. Вишневская, К. М. Добрутев. Клин. мед.*, 1970, 3, 65—69. — 10. *Северова, Е. Я.* Неспецифические реакции больных на лекарства, Медицина, М., 1969.

11. *Семендяева, М. Е., Л. Б. Розанова, Б. К. Безпрозванний. Совр. мед.*, 1968, 12, 9—16. — 12. *Тареев, Е. М. Клин. мед.*, 1968, 9, 3—11. — 13. *Ташев, Т.* В: Болести на черния дроб и жлъчните пътища, Мед. и физк., С., 1971, 922. — 14. *Фомин, Д. Х., Б. А. Гераецн, Е. А. Гутаревич. Совр. мед.*, 1971, 6, 74—77. — 15. *Affolter, H. Schweiz. med. Wschr.*, 95, 1965, 706. — 16. *Albot, G.* Actualités Hepato-Gastro-Enterologiques de l'Hôtel Dieu, 1966, I, 467—488. — 17. *Arias, J. M. Am. J. Gastroent.*, 98, 1957, 371. — 18. *Baserga, A. Minerva Med.*, 49, 1958, 1744. — 19. *Berthelot, P. Rev. Franç. et Clin. Biol.*, 10, 1965, 39; 10, 140. — 20. *Billing, B. H.* 2, Lebersymposium in Kelpera, Georg Thieme, Stuttgart, 1966, 1—2. |

21. *Birch, C. A. Brit. J. Clin. Pract.*, II, 1957, 5, 329, 333. — 22. *Blanc, P. Vie médicale*, 47, 1966, 1123—1135. — 23. *Cachin, M. Acta Gastro-Enterologica Belgica*, 29, 1966, 4, 379—393. — 23a. *Cachin, M. Actualités* Hepato-Gastro-Enterologiques de l'Hôtel Dieu, 1966, I, 493—503. — 24. *Caroli, J.* Actualités Hepato-Gastro-Enterologiques de l'Hôtel Dieu, 1966, I, 455—459. — 25. *Clarce, D. Cancer, Res.*, 13, 1953, 593. — 26. *Cohen, A. A. Ann. intern, Med.*, 46, 1957, 893. — 27. *De Groote, J. Acta Gastro-Enterologica Belgica*, 29, 1966, 4, 393—417. — 28. *Demueleneare, Z. Acta Gastro-Enterologica Belgica*, 29, 1966, 4, 375—379. — 29. *Dölle, W. und G. A. Martini.* Erkrankungen durch Arzneimittel. Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1966, 255—284. — 30. *Dunning, M. J. Amer. med. Ass.* 167, 1958, 1242. — 31. *Ecker, J. Amer. J. Gastroenter.*, 43, 1955, 23. — 32. *Eckhard, E. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 139, 1963, 383. — 33. *Elewaut, A. Acta Gastro-Enterologica Belgica*, 29, 1966, 4, 451—473. - 34. *Ellison, R. Blood*, 12, 1958, 705. — 35. *Engelman, E. JAMA*, 156, 1954, 98. — 36. *Fauvert, R. Presse méd.*, 71, 1963, 1287. — 37. *Felix, A. Arch. Int. Med.*, 104, 1959, 72. — 38. *Ferner, C. Gastroenterology*, 45, 1963, 157. — 39. *Gambescia, J. Gastroenterology*, 30, 1956, 735. — 40. *Gargill, S. JAMA*, 127, 1945, 890.

41. *Gebhart, W. Arch. Int. Med.*, 101, 1958, 1085. — 42. *Gerbaux, J. Bull. Mém. Soc. Hôp. Paris*, 114, 1963, 673. — 43. *Gilbert, E. J. Amer. med. Ass.*, 185, 1963, 538. — 44. *Hanger, F. M. J. Amer. med. Ass.*, 115, 1940, 263. — 45. *Hasselblatt, A. Klin. Wschr.*, 43, 1965, 220. — 46. *Haubrich, W.* Gastroenterology, Philadelphia-London, 1965, III, 277—290. — 47. *Hollister, L. E. Amer. J. Med.*, 23, 1957, 870. — 48. *Kahn, M. Amer. J. Med.*, 25, 898, 1958. — 49. *Kaupp, J. med. Ass.*, 180, 1962, 411. — 50. *Klatskin, G., R. Jesner. Lab. J. Biol. med.*, 1950, 23, 207—248. — 51. *Kohn. N. Amer. J. Med.*, 31, 1961, 665. — 52. *Kowalewski, S. Ann. Paediat.*, 43, 1964, 202. — 53. *Krebs, Y. Amer. J. Physiol.*, 198, 1960, 774. — 54. *Larsson-Cohn, V. JAMA*, 193, 1965, 4, 422. — 55. *Labram, C. Concours med.*, 1966, 47, 7117—7123. — 56. *Lees, A. Brit. J. Dis. Chest.*, 57, 1963, 158. — 57. *Léger, L.* Actualités Hepato-Gastro-Enterologiques de l'Hôtel Dieu, 1966, I, 548—554. — 58. *Lichtenstein, M. R., W. Cannemeyer. JAMA*, 1953, 152, 606. — 59. *McCornick, R. JAMA*, 144, 1950, 1453. — 60. *Markoff, N. L.*

Lebersymposium in Vulpera (Schweiz vom 4—7 September 1965), Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1966, 143—152.

61. *Marrit, A. Ann. Int. Med.*, 50, 1959, 904. — 62. *Miller, J. Arch. Biochem.*, 50, 1954, 337. — 63. *Movitt. Castroenterology*, 28, 1955, 901. — 64. *Norredan, K. Acta med. scand.*, 174, 1963, 163. — 65. *Oplon, P.* Actualités Hepato-Gastro-Enterologiques de l'Hôtel Dieu, 1966, I, 455—459. — 66. *Pavel, J., S. Campeanu.* Physiologie des ictères. Masson & Cie, Paris, 1970, 394. — 67. *Pirotte, J. Acta Gastro-Enterologica Belgica*, 29, 1966, 4. 417—451. — 68. *Popper, H. Arch. Int. Med.*, 115, 1965, 128. — 69. *Popper, H. Ann. Int. Med.*, 51, 1959, 1230. — 70. *Popper H. J. Amer. Med. Ass.*, 169, 1959, 1447. — 71. *Price, E., M. Keith, V. Kusick. Brit. Med. J.*, 1960, 5197, 485—491. — 72. *Rapin, M. Presse méd.*, 72, 1964, 2279. — 73. *Read, A. Amer. J. Med.*, 31, 1961, 249. — 74. *Richman, A. Amer. J. Gastroenterology*, 45, 1966, 6, 415—429. — 75. *Rodgers, J. Arch. Int. Med.*, 114, 1964, 637. — 76. *Rosenblum, S. Brit. Med. J.*, 2, 1958, 1068. — 77. *Rottiers, R. Acta Gastro-Enterologica, Belgica*, 29, 1966, 4, 451—473. — 78. *Schaffner, F. JAMA*, 174, 1960, 1690. — 79. *Schaff, L.* Diseases of the liver, London, 1956. — 80. *Seddon, I. B., A. W. Leichman. Brit. Med. J.*, 1962, I, 1276.

81. *Sherlock, S.* Diseases of the liver and biliary system, Oxford and Edinburgh, Blackwell, 1968, 809. — 82. *Sherlock, S. Proc. R. Soc. Med.*, 57, 1964, 881. — 83. *Smith N. JAMA*, 136, 1948, 469. — 84. *Sotaniemi, E. Brit. Med. J.*, 2, 1964, 1264. — 85. *Ticktin, H. New Engl. J. Med.*, 267, 1962, 964. — 86. *Werter, J. Am. J. Med.*, 22, 1957, 351. — 87. *Waitzkin, L. Ann. Int. Med.*, 49, 1958, 607. — 88. *Watson, C. J. Science*, 1958, 128, 142. — 89. *Weiss, D. Amer. J. Med.*, 28, 1960, 476. — 90. *Wernze, H. Dtsch. Med. Wschr.*, 85, 1960, 2237. — 91. *Wildhirt, E. Med. Klin.*, 60, 1965, 1065.

Дополнительная литература ко II изданию на русском языке

92. Dölle W., In: Klinische Gastroenterologie, Her von L. Demling, Stuttgart, Georg Thieme Verl., 1973, 646—649. — 93. Wewalka, F., In: Klinische Gastroenterologie, Her von L. Demling, Stuttgart, Georg Thieme Verl., 1973, 633—645.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Поражения дыхательной системы под воздействием лекарственных веществ встречаются сравнительно редко. Причины этого еще не вполне выяснены. Вероятно, дыхательные органы реже вступают в контакт, непосредственный и первичный, с лекарствами, чем, например, пищеварительная и отделительная системы. Такое предположение подтверждается фактом, что побочные явления со стороны дыхательной системы наблюдаются чаще при поступлении лекарства в организм путем ингаляции, т. е. при непосредственном и первичном контакте со структурами этой системы. Так, например, при аэрозольном лечении стафиломицином возникает легкая одышка, а при приеме этого препарата внутрь не наблюдают побочных явлений со стороны дыхательных органов. Известны также проявления раздражения верхних дыхательных путей при аэрозольном лечении веществами, содержащими кортикостероиды (37), а часто поражения носа при местном применении (особенно при злоупотреблении) адреналина, эфедрина и др., как и раздражающее дыхательные пути действие ингаляционных анестетиков.

Другая причина сравнительно редких лекарственных поражений дыхательных органов и реакций с их стороны, по-видимому, кроется в более ограниченном участии дыхательной системы в промежуточном обмене организма и в обмене поступающих из внешней среды веществ, в том числе и лекарств, и, может быть, более ограничена, например, участием печени и других органов. Возможно, что энзимная структура дыхательных органов более проста и (или) менее уязвима лекарствами; не исключается возможность, что этой системе присуща по началу более высокая устойчивость к лекарственным поражениям, обусловленная некоторыми еще невыясненными факторами (структурными, функциональными и др.). В подкрепление этой мысли, по нашему мнению, следует обратить внимание на меньшую частоту кровоизлияний в дыхательной системе при лечении антикоагулянтами.

Учитывая сравнительно небольшое число современных лекарств, оказывающих непосредственное воздействие на дыхательные пути, легочные альвеолы и легочное кровообращение, можно ожидать, что число лекарственных поражений этих структур будет меньшим, так как во многих случаях побочные действия лекарств являются просто выражением их главного фармакологического действия (гипогликемия при применении антидиабетических средств, кровоизлияния при лечении антикоагулянтами и др.).

ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ЛЕКАРСТВАМИ ИЗМЕНЕНИЯ ДЫХАНИЯ

На дыхание могут оказать влияние медикаменты, изменяющие реактивность нервных структур, управляющих и регулирующих отношения дыхательного акта (например $PaCO_2$) к данному стимулу, медикаменты, которые модифицируют степень стимуляции и передачи нервных импульсов по дыхательным нервам или влияют на кровообращение большого и малого кругов (включительно и в центральной нервной системе), или же изменяют качества и состояние дыхательных путей, легких, а, возможно,

и плевры. Дыхание претерпевает изменения и под воздействием медикаментов, изменяющих щелочно-кислотное равновесие организма или же оказывающих первичное влияние на другие органы.

Угнетение дыхания

Угнетение центрального происхождения. Известно, что все общие анестетики могут привести к угнетению дыхания и смерти вследствие центральной обусловленной дыхательной недостаточности. Этот эффект, вероятно, обусловливается почти полностью их наркотическим действием на центральную нервную систему, хотя диэтиловый эфир и некоторые другие анестетики нарушают и нервно-мышечную передачу импульсов (слабое курареподобное действие). Вдыхание эфира в концентрации до 20%, однако, не вызывает полного нервно-мышечного блока диафрагмы (n. phrenicus), так что угнетение дыхания низкими концентрациями эфира обусловливается в значительной степени его центральным действием на дыхательные невроны (134). Для ряда ингаляционных анестетиков характерны также некоторые раздражающие или стимулирующие эффекты. Так, например, эфир угнетает непосредственно дыхательный центр, но в то же время вызывает возбуждающие рефлексы, исходящие главным образом из нижних дыхательных путей и легочных рецепторов растяжения. Этими рефлексами обусловлена гипервентиляция, наблюдаемая в начале эфирного наркоза. При неглубокой анестезии эта рефлекторная стимуляция может поддерживать дыхание на сверхнормальном уровне, несмотря на то, что дыхательный центр угнетен анестетиком. Диэтиловый эфир стимулирует дыхание при неглубокой анестезии и путем метаболитного ацидоза, освобождением катехоламинов и повышенной активностью симпатического нерва (134). При более высокой дозе анестетика наступает все более сильное угнетение дыхательного центра, и он все труднее возбуждается указанными выше рефлексами и $PaCO_2$. При достаточно сильном угнетении дыхания наступившая гипоксия стимулирует каротидные хеморецепторы и далее дыхание поддерживается только таким путем. В конце, однако, и этот механизм выпадает. Известен также рефлекс, исходящий из верхних дыхательных путей. Он обусловливается раздражающим эффектом эфира (в высокой концентрации) на слизистую оболочку гортани и глотки и приводит к преходящему апноэ в самом начале анестезии. Эфир стимулирует также и секрецию слюнных желез и бронхиальных желез и тем самым затрудняется его проникание в организм. Такие стимулирующие эффекты, за исключением позднего ларингоспазма, отсутствуют при внутривенном введении анестетиков (тиопентала, гексобарбитала). Барбитураты и уретан, с другой стороны, угнетают экспираторные и инспираторные вагусовые дыхательные рефлексы.

Наркотические анальгетики (морфин и др.) угнетают дыхание соразмерно своей обезболивающей силе. Они вызывают более сильную и более продолжительную депрессию дыхания при сочетании с другими анестетиками, барбитуратами и психофармакологическими средствами, так что лечебная доза, которая не угнетает дыхания или же угнетает его незначительно, в сочетании с указанными выше средствами может вызвать опасную для жизни дыхательную недостаточность. Такой эффект

наблюдается как у здоровых, так и у больных с дыхательной недостаточностью (эмфизема легких, бронхиальная астма и др.). Как известно, при хронической дыхательной недостаточности (эмфизема легких) пораженный гиперкапнией дыхательный центр может быть парализован полностью небольшими дозами опиатов и от вдыхания высоких концентраций кислорода, причем больные не испытывают одышки. Большая чувствительность детей к опиатам также хорошо известна. Менее известна чувствительность к этим анальгетикам больных гипотиреоидизмом. Им, как и больным легочными болезнями, их можно применять только в крайних случаях, и то очень осторожно.

Мы наблюдали одного больного, мужчину 25 лет, в конечной стадии хронического миелоза, которому по поводу очень болезненного приапизма пришлось в течение нескольких часов приводить блокаду n. n. pudendales новокаином, применить буталитон (байтинал) в дозе 1 г, вводить внутримышечно анальгин в дозе 4 мл, 0,5 мг атропина, лидола 100 мг внутримышечно и облучать рентгеном половой член. Но все это не дало результата. Лишь после внутримышечного введения 25 мг хлорпромазина и 0,02 мг пантопона под кожу больной немного успокоился, но спустя два часа после этих двух инъекций умер. Наличие связи между смертью и примененными медикаментами, в частности, хлорпромазина и пантопона, нельзя ни доказать, ни отбросить, так как у больного имелись и другие причины, которыми объясняется наступление смерти, в том числе и геморрагический диатез с массивным желудочным кровоизлиянием. Независимо от всего, этот случай очень поучителен.

В конце необходимо указать, что и у старых людей существует подозрение на склонность к лекарственному угнетению дыхания под влиянием опиатов и др. Интересно также наблюдение, что под действием морфина исчезают (даже в дозах, которые не вызывают сильного угнетения вентиляции) физиологические глубокие дыхательные движения, нормальная частота которых 30—35 в час. Допускают, что имеется связь между этим эффектом и послеоперационным легочным ателектазом. Синтетические заменители опиатов — декстроморамид (палфиум, метадон (поламидон), петидин (лидол и др.), действующий недолго фентанил также вызывают угнетение дыхательного центра в различной степени. В эквианальгетических дозах фентанил угнетает дыхание в такой же степени, как и петидин (лидол) и морфин. Дыхательная депрессия под влиянием комбинированных препаратов фентанила с дроперидолом (таламонал и др.) обусловливается фентанилом (43). Описывают также разные нарушения дыхания при комбинированном применении ингибиторов моноаминоксидазы и петидина — поверхностное дыхание, стерторозное дыхание и др.

В отношении антагониста морфина — налорфина, необходимо подчеркнуть, что в данном случае идет речь не о настоящем антагонизме, а только о компетитивном выведении морфина из клеток центральной нервной системы под влиянием налорфина. Последний является также анальгетиком, как и морфин, однако почти вдвое слабее угнетает дыхание человека и обладает вдвое более сильным сродством к дыхательному центру, чем морфин. Этим объясняются противоречивые данные о стимуляции, угнетении и отсутствии эффекта на дыхание в начальном периоде

клинического применения его при отравлениях морфином. Неодинаковые результаты вызваны применением разных доз обоих агентов. Так, при сильном угнетении дыхания высокими дозами морфина налорфин, вытесняя морфин и оказывая менее сильное угнетающее влияние на дыхание, улучшает его. Наоборот, при легкой степени отравления морфином не рекомендуется применять налорфина, так как он может усилить угнетение дыхания. В таких случаях более подходящи ксантины (кофеин и др.). И, наконец, налорфин не оказывает практического эффекта при угнетении дыхания другими депрессорами центральной нервной системы (барбитураты и др.). В таких случаях налорфин, как и подобные ему по действию тартрат леваллорфана (лорфан), может усилить дыхательную депрессию (54). В очень высоких дозах налорфин угнетает дыхание, включительно и при отравлении морфином, в той же степени, как и морфин, или сильнее его. Подобным действием обладает и пентацоцин (фортрал), применяемый в последнее время как анальгетическое средство при лечении больных инфарктом миокарда. Его обезболивающее действие приблизительно одинаково с эффектом петидина (лидола), однако считают, что он вызывает менее сильное угнетение дыхания, чем последний и морфин (43). Однако как наркотический антагонист он оказывает очень слабый эффект (43).

Угнетение дыхания могут вызвать также и *снотворные и успокаивающие лекарства* (барбитураты, хлоралгидрат и др.), сульфат магния (при парентеральном введении, как известно, внутривенно введенный глюконат или хлорид кальция может в таких случаях спасти жизнь больного), *психофармакологические средства*, дифенилгидантоин и др. Так, например, *бензодиазепины*, в частности диазепам (валиум, реланиум и др.), могут вызвать острую дыхательную недостаточность при внутривенном или внутримышечном введении во время интратрахеального наркоза или при внутривенном введении, перед которыми вводили в вену (или не вводили) барбитураты (44, 189). Наступавшее в таких случаях апноэ вызывало необходимость проводить управляемое дыхание. Согласно более новым данным, апноэ не столь частое явление. Somers и др., вводя внутривенно диазепам 56 больным перед кардиоверсией, наблюдали преходящее апноэ только в двух случаях, которое не вызвало необходимости проводить управляемое дыхание. Дыхательная депрессия с цианозом и комой наблюдалась и после применения более высоких доз хлордиазепоксида (либриум, дизепин), например, после приема 30 мг у больного «астмой», а также и после применения нитразепама (могадона). Тиэтилперазин (торекан), как и другие производные фенотиазина, могут вызывать апноэ и цианоз, которым предшествуют экстрапирамидные симптомы и приступы гипервентиляции. При дыхательной депрессии, вызванной фенотиазинами, обычно играют известную роль и другие факторы, как, например, лечение судорог электричеством (160). После внутривенного введения дифенилгидантоина, применяемого в качестве антиаритмического средства, известны, помимо случаев роковых для жизни мерцания желудочков сердца, и приступы апноэ. При быстром введении в вену апноэ наступает перед тем, как останавливается сердце. При тяжелых отравлениях дифенилгидантоином дыхание также замедляется, становится поверхностным, неправильным (90, 133, 244).

Местные анестетики, особенно при передозировке или гипоксии, также могут угнетать дыхание в различной степени (250). Считают, что и налидиксовая кислота (нелидикс, неграм) может вызвать угнетение дыхания у больных с нарушенной дыхательной функцией и при далеко зашедших дыхательных инфекциях (232). Депрессию дыхания наблюдают также и при лечении ТНАМ (трометамол), кислородом у больных с гиперкапнией (у таких больных дыхание может быть значительно угнетенным даже и при дебите кислорода 500 мл/мин., и становится необходимым проведение искусственной вентиляции), при вызванном хинидином синкопе (201), при лекарственном поражении периферических нервов, например, нитрофурантоином (орафураном), *слабительными средствами* (вследствие вызванной ими гипокалиемии), столбнячным анатоксином (271), при отравлении имипрамином (психофорин, тофранил и др.) (126), при так наз. «сером синдроме» (gray syndrome) хлорамфеникола, как и при многих других отравлениях (165). В ряде случаев, например, при отравлении атропином, сначала наблюдается тахипнея или тахидиспноэ (адреналиновое отравление), которые затем переходят в апноэ. И, наконец, не следует забывать возможности тяжелого угнетения дыхательного центра плода, когда беременная непосредственно перед или во время родов принимает барбитураты, фенотиазины, опиаты и др. У детей, рожденных наркоманками, налицо миоз и абстинентные проявления, в том числе и изменения дыхания (тахипнея).

Нервно-мышечная блокада. Дыхательная недостаточность, наступающая после применения кураре и его заменителей, имеет совершенно иной механизм возникновения. Она обусловливается спровоцированной этими средствами нервно-мышечной блокадой. Эффект этих средств (кураре, прокаин, введенный интраспинально) сначала может быть замаскирован повышенными сигналами, поступающими в дыхательный центр, и вызванным повышением $PaCO_2$, и понижением PaO_2 в артериальной крови. Иными словами, из дыхательного центра выходят более мощные стимулы к дыхательным мышцам, которые преодолевают все еще неполный их паралич. Разные мышцы реагируют по-разному на курареподобные средства, и, кроме того, существуют индивидуальные различия внутри каждого вида, а также и между разными видами. В этом отношении, в частности, подчеркиваются неодинаковые реакции мышц крысы и человека (155). Как известно, последними, как правило, поражаются и первыми восстанавливаются межреберные мышцы, затем диафрагма. Это позволяет использовать с лечебной целью курареподобные средства и в тех случаях, когда не проводят особых мер для поддержания дыхания, но такая практика уже не рекомендуется. При обеднении организма калием вследствие, например, применения диуретических средств действие миорелаксантов усиливается — кураризация более длительна и не поддается действию простигмина. Вот почему перед их применением необходимо обеспечить достаточно высокую калиемию или же не назначать диуретиков по крайней мере в течение 4 дней перед операцией, однако даже в таких случаях может оказаться необходимым прием калия. Подчеркивается также, что дыхательный ацидоз обусловливает высокий уровень в плазме тубокурарина и продолжительную дыхательную нервно-

мышечную блокаду, а дыхательный алкалоз — обратные эффекты. Нужно отметить и то, что ингаляционный анестетик methoxyfluran, по-видимому, потенцирует действие недеполяризующих (d-тубокурарин и др.) миорелаксантов (160). Действие их усиливается и при почечной недостаточности, как и под влиянием некоторых антибиотиков (стрептомицин и др.).

Очень интересным является миорелаксант сукцинилдихолин (suxamethonium), инактивируемый под действием очень активной сывороточной псевдохолинэстеразы в организме так быстро (расщепляясь на янтарную кислоту и холин), что эффект обычной дозы 40—50 мг длится всего лишь несколько минут, а после вливания более высоких доз, например, при более длительных операциях, спонтанное дыхание восстанавливается вскоре после окончания вливания. Иногда, однако, а именно у лиц с наследственной малоценностью этого энзима, вызванная суксаметонием одышка может длиться часами. Эта псевдохолинэстераза угнетается некоторыми неингаляционными анестетиками, например, пропанидидом (эпонтол) и некоторыми другими препаратами. О возможном потенцировании действия миорелаксантов калликреин-трипсиновым инактиватором, тразилолом, сообщает Chasapakis (48), который наблюдал у 3 больных продолжительное или рецидивирующее апноэ. Эффект суксаметония потенцируется и другими препаратами. Так, химидин, введенный в фазе восстановления после действия суксаметония и диметилтубокурарина, приводит к возникновению рецидива дыхательного паралича (97, 213). Установлено и экспериментально (98), что хинидин и прокаинамид усиливают вызванную суксаметонием нервно-мышечную блокаду. Сам прокаин также потенцирует эту блокаду вследствие так наз. «борьбы за субстрат» — прокаин гидролизуется псевдохолинэстеразой и расщепление суксаметония замедляется. Echothiopate iodide (Phospholine iodide), применяемый под формой капель для лечения глаукомы, угнетает сывороточную холинэстеразу и также вызывает продолжительную суксаметониеву одышку.

Некоторые *антибиотики* (стрептомицин, дигидрострептомицин, неомицин, виомицин, канамицин, полимиксин B, колистин и др.) также обладают курареподобным действием. Это установлено как экспериментальным путем, так и клинически, но все еще недостаточно хорошо известно. Описаны больные, которым вводили по 2 г стрептомицина (в одном случае это был шестимесячный ребенок) в плевральную или брюшную полость, что вызывало тяжелую дыхательную недостаточность, потребовавшую проведения управляемого дыхания в течение минут и даже часов. Такая нервно-мышечная блокада усиливается от предварительного или последующего введения недеполязирующих миорелаксантов (кураре, галамин и др.) и ослабевает или исчезает под влиянием кальция или неостагмина (простигмина). В таких и подобных им случаях придают значение быстрой и значительной резорбции антибиотиков серозными оболочками. Этому способствует и гиперемия тканей, вызванная хирургическим вмешательством. Таким образом могут наступить токсические концентрации антибиотика в крови и остаточные явления недеполяризующихся миорелаксантов усиливаются. Такое действие стрептомицина и дегидрострептомицина может быть опасным для больных myasthenia gravis, ввиду раз-

вития тяжелой мышечной слабости вскоре после внутримышечного введения антибиотика. Иногда этот эффект наступает после ингаляционной анестезии, даже без применения миорелаксантов. Подобные опасные последствия у больных myasthenia gravis могут развиться и под влиянием сульфаниламидов и других антибиотиков, обладающих тенденцией понижать степень нервно-мышечной передачи (108, 109).

Канамицин после внутриплеврального и внутрибрюшинного введения, а даже и после внутривенного введения в дозе 500 мг вызывает апноэ вследствие развития нервно-мышечной блокады (192). В этом случае наступила и асистолия, может быть, вследствие гипоксии. Такое апноэ, сопровождающееся иногда остановкой сердечной деятельности, может вызвать и внутриплевральное (бацитрацином), местное [в панкреатическую псевдокисту (265)] и особенно внутрибрюшинное введение неомицина; он наблюдался и после внутреннего применения антибиотика у больного недостаточностью почек (204), как и после ретроградной пиелографии при помощи содержащего неомицин контрастного вещества, в частности при эфирном наркозе и у детей (212). В последнем случае высокое содержание неомицина в крови наступает благодаря пиело-венозному обратному току, хорошо известному урологам. Апноэ после внутрибрюшинного введения неомицина наблюдался после введения 1—2 до 5 г антибиотика в брюшную полость. При помощи волюметрических измерений дыхания установлено, что у 54% оперированных, которым в конце операции внутрибрюшинно ввели 2 г неомицина в 1% растворе, наступало угнетение дыхания. Оно было тяжелым (включительно до степени апноэ в течение от 8 мин. до более 10 часов) у 32% больных и в ряде случаев вызывало необходимость проведения управляемого дыхания на протяжении полутора до десяти часов. У оперированных больных, которым не вводили неомицин, только в 12% установлено волюметрически угнетение дыхания. Считают, что существует выраженный синергизм между неомицином, с одной стороны, и цитратом натрия, эфиром и кураре, с другой.

Апноэ наблюдали и после лечения полимиксинами — после внутримышечного введения колистина и внутрибрюшинного применения сочетания полимиксина В и бацитрацина, даже и после местного введения в подкожную ткань (одновременно неомицина и бацитрацина). Нервно-мышечная блокада, вызванная действием полимиксина, стрептомицина и подобных ему антибиотиков, является недеполяризующей блокадой. Эти препараты, вероятно, достигают нервно-мышечной моторной пластинки и блокируют рецепторы действия ацетилхолина. Интересно знать, что и тетрациклины при внутривенном введении токсических доз животным могут вызвать курареподобный эффект. У больных с myasthenia gravis, однако, наблюдали тяжелые и иногда опасные приступы миастении с поражением дыхательной мускулатуры после внутривенного введения обычных доз terravenös (окситетрациклин) и особенно реверина (метилпиролидинотетрациклин, абрициклин). Считают, что этот эффект вызван не самим антибиотиком, а содержащимися в этих препаратах ионами магния. Как известно, они препятствуют освобождению ацетилхолина из пресинаптического участка моторной пластинки и тем самым приводят к мышечным парезам (91, 254). Решающую роль, по мне-

нию Wullen и соавт. (254), в этом отношении играет не абсолютное количество магния, а отношение Mg/Ca. При необходимости проводить лечение этими препаратами больным миастенией, согласно этим авторам, нужна осторожность и предварительное введение кальция или простигмина. Согласно другим авторам (91), лечение окситетрациклином и реверином абсолютно противопоказано для больных Myasthenia gravis.

Все эти антибиотики не могут быть отнесены в одну из основных двух групп (недеполяризующих и деполяризующих) миорелаксантов. Считают, что они склонны замедлять освобождение ацетилхолина на уровне нервной «конечной пластинки» таким же образом, как это происходит при высокой концентрации магния. Нервно-мышечная блокада, вызванная антибиотиками, может усиливаться не только при наличии Myasthenia gravis, но и эфирным наркозом, нарушенной почечной функцией, гипокальциемией, но также и у очень истощенных больных (286, стр. 515).

Лечение апноэ, обусловленного наличием любой нервно-мышечной блокады, требует искусственного дыхания. При блокаде, вызванной недеполяризующими миорелаксантами, например, кураре, галамином (флакседилом) и др., если спонтанное дыхание не восстановится через 10 мин. искусственной вентиляцией, внутривенно следует вводить 1 мл 2% раствора неостигмина или же применять эдрофониум (тенсилон). В случае надобности можно вводить до 4 доз неостигмина больным весом 75 кг. Никогда нельзя применять неостигмин и тенсилон как антидоты декаметония (C_{10}) и суксаметония, так как они являются его синергистами. Против этих средств нет широко доступного антидота, но C_{10}, по мнению Moeschlin, может антагонизировать с йодидом пнетаметония (пентоний, ампулы по 0,05). Применение кофеина или кардиазола и др. полезно только потому, что они могут повысить артериальное давление. При гипотензии, ввиду ганглийной блокады и освобождения гистамина, применение центрально действующих стимуляторов бесполезно. При длительно персистирующей гипотензии можно испытать эфедрин в дозе 0,03—0,05 подкожно. Считают, что он оказывает и антикурарное действие на нервно-мышечное соединение. Можно рекомендовать применение норадреналина (155), если его вводить рано при шокоподобных состояниях. Относительно лечения нервно-мышечной блокады, вызванной антибиотиками, антагонистами блокады, в литературе нет единодушного мнения. Утверждают, что вызванную стрептомицином и неомицином блокаду можно антагонизировать неостигмином, а на блокаду, вызванную канамицином и полимиксинами, не влияет неостигмин (192). Экспериментально установлено, что кальций действует антагонистически при блокаде, обусловленной стрептомицином, дигидрострептомицином, неомицином, канамицином и виомицином, но он не действует на вызванную полимиксинами блокаду. По мнению Carrado и соавт., кальций экспериментально оказывается лучшим антагонистом, чем неостигмин, при вызванной неомицином нервно-мышечной блокаде. Клинически иногда кальций бывает эффективным, но в случае, описанном Ream (блокада в результате внутривенного введения 0,5 канамицина), глюконат кальция в дозе 1 г не дает эффекта, а неостигмин оказывает драматическое воздействие. Согласно более новым данным, обусловленная действием антибиотиков блокада в известной степени понижается под влиянием эдрофониума и неостигмина, но более хорошее действие оказывает повыше-

ние концентрации ионов кальция. При отсутствии эффекта внутривенного введения 200 мг глюконата кальция рекомендуют ввести 10 мг эдрофониума в вену. Если же спустя 10 мин. не наступит эффекта и после этого, тогда вводят по 1—2 мг неостигмина внутримышечно каждые 4 часа. Неостигмин можно комбинировать с 0,4—0,8 мг атропина для понижения его мускариновых эффектов [слюнотечения, спазм желудочно-кишечного тракта, гиперсекреции из бронхов (Gold, по 286, стр. 515)]. Во избежание возникновения нервно-мышечной блокады, соств. угнетения дыхания антибиотиками, особенно важно соблюдать их дозировку. Рекомендуется применять неомицин, стрептомицин, дигидромицин, канамицин и полимиксин В внутрибрюшинно до 1 г в 1% растворе, а повторные дозы не должны превышать 0,5 г. Особого внимания требуют также и случаи с наличием почечной недостаточности и Myasthenia gravis, при которой даже внутривенное введение тетрациклиновых препаратов может оказаться опасным.

Стимуляция дыхания

Многие лекарства стимулируют дыхание в различной степени и механизм их действия различен. Нередко при повышении дозы стимуляция переходит в угнетение дыхания вплоть до апноэ, например, при отравлении аминофиллином (неофиллином и др.).

В зависимости от места действия на центральную нервную систему стимуляторы делятся на: *спинальные* (стрихнин), *стволовые* (пикротоксин, кардиазол, кордиамин, камфора, теофиллин, теобромин, бемегрид, амифеназол и др.), *церебральные* (эфедрин, атропин, кокаин, кофеин и др.), *рефлекторно действующие* (никотин, α-лобелин, алкалоиды чемерицы и др.). Малые дозы стрихнина не оказывают влияния на дыхание, но при угнетении центральной нервной системы медикаментами он вызывает учащение и углубление дыхания, хотя это действие слабее, чем действие пентетразола (кардиазола) и пикротоксина. Пикротоксин оказывает слабый эффект на дыхание здоровых людей, но при отравлениях, в частности барбитуратами, повышает частоту и глубину дыхания. Пентетразол предпочитают при отравлениях небарбитуратами (но не при отравлениях морфином, метадоном и др.) перед пикротоксином. При остром барбитуровом отравлении пентетразол вводят внутривенно (5 мл 10% раствора) для того, чтобы установить глубину комы, а также и для лечения отравления. На основании экспериментов утверждают, что из классических стимуляторов центральной нервной системы только пикротоксин и пентетразол оказывают достаточный аналептический эффект, а кофеин, эфедрин, амфетамин, никетамид (кордиамин), стрихнин не в состоянии противодействовать эффекту летальных доз барбитуратов и только в легких случаях могут вывести из состояния комы (221). Из более новых стимуляторов следует указать на бемегрид (мегимид), преткамид (микорен) и др., хотя их и редко применяют при отравлениях барбитуратами и другими снотворными средствами, так как лечение их основывается уже на других принципах. Бемегрид противопоказан при отравлении опиатами и синтетическими заместителями морфина (165, стр. 534).

Ксантины также стимулируют дыхательный центр и полезны при легкой или умеренной степени депрессии. Кроме того, они оказывают и бронхолитический эффект (наиболее сильное действие оказывает аминофиллин) и очень полезны при бронхоспазме. Утверждают, что атропин иногда незначительно стимулирует дыхание, но у человека это убедительно доказывается только при применении высоких доз — 5 мг. При отравлении атропином, с другой стороны, на поздних стадиях может наступить кома с учащенным и поверхностным дыханием, за которой следует апноэ. Атропин как слабый стимулятор дыхания не используется при лечении отравлений опиатами и снотворными, но является специфическим антидотом для центральной дыхательной депрессии, наступающей при отравлении антихолинэстеразными средствами (56). Скополамин у некоторых людей стимулирует, а у других угнетает дыхательный центр. Известно также, что более высокие дозы кокаина вызывают центрально обусловленную тахипнею, но позднее наступает угнетение дыхания.

Рефлекторным путем, через каротидный синус, стимуляцию дыхания вызывают лобелин, алкалоиды чемерицы и др. Стимуляция лобелином длится недолго и она ненадежна. Лобелин, кроме того, стимулирует рецепторы кашля и боли в плевре (222). Применяемые клинические дозы алкалоидов чемерицы не вызывают серьезных нарушений дыхания. Только иногда больные жалуются на чувство тяжести в подложечной области и за грудиной, а дыхание их немного углубляется («вздыхающее дыхание»). В экспериментальных условиях наступали в зависимости от дозы брадипноэ или апноэ, обусловленные рефлекторным путем. Вероятно, рефлекс возникает вследствие возбуждения легочных рецепторов растяжения. Вератридин, примененный локально на рецепторы каротидного синуса, стимулирует дыхание. К этой группе можно отнести и холинергические лекарства. Ацетилхолин и сродные холинергические средства, введенные внутривенно, изменяют дыхание. Дыхательный центр поражается только при чрезмерно высоких дозах, а дыхание стимулируется внезапно и на короткое время рефлекторным путем минимальными количествами этого препарата. Вызванной ацетилхолином гипотензией раздражаются хеморецепторы стенки аорты и каротидного синуса (они страдают от отсутствия O_2) и стимулируют дыхательный центр. Хеморецепторы менее чувствительны, чем гладкомышечные клетки артериол, и возбуждаются они непосредственно ацетилхолином, но только введенным внутривенно в высоких дозах.

Адреналин и норадреналин, введенные в вену, обычно вызывают стимуляцию дыхания. С другой стороны, известно, что во время острой гипертензивной реакции на введение адреналина у анестезированных животных наступает апноэ. Обычно это считалось результатом возникновения рефлекса, вызванного повышенным артериальным давлением. Однако многие данные указывают на то, что апноэ вызван непосредственным угнетением дыхательного центра, подобно адреналиновой ингибиции нервной передачи в ганглиях. Подобным эффектом обладает и норадреналин. Действие адреналина, однако, на дыхание обусловливается в основном его бронхоспазмолитическим действием, более сильно выраженным при патологическом бронхоспазме. Кроме того, по-видимому, адреналин оказывает и непосредственное действие —

в малых дозах стимулирует, а в больших — угнетает дыхательный центр. При отравлении адреналином наступают, помимо отека легких, и нарушения дыхания без отека легких — прогрессирующая тахидиспнея, которая может перейти в апноэ. Стимулировать дыхание могут также и дибенамин и другие альфа-адренергические блокеры. Особенно частой становится гипервентиляция при лечении эпилепсии султиамом (осполот), который вызывает также и диспноэ. Непосредственная стимуляция дыхательного центра наступает при отравлении аспирином и вообще при отравлении *салицилатами*. В результате гипервентиляции из организма выводятся большие количества CO_2 и развивается дыхательный алкалоз. Позднее развертывается непосредственный токсический эффект салицилатов, в частности, в отношении клеток печени и почек (обеднение гликогена, повышенный клеточный метаболизм и др.). Это приводит к изменению щелочно-кислотного равновесия организма и нарушению регуляторной функции почек — могут развиться кетоз и ацидоз. Конечным результатом при тяжелом отравлении могут быть олигурия со слабо кислой мочой. У детей раннего и грудного возраста метаболитные эффекты преобладают с самого начала (139). Эти мнения довольно значительно отличаются от классических концепций, согласно которым токсический эффект салицилатов обусловлен их непосредственным ацидотическим действием, в пользу чего говорят небольшое понижение щелочного резерва в крови и «ацидозное» дыхание Куссмауля. Описанные выше перемены осложняются и дегидратацией, которая вызвана гипервентиляцией. Обезвоживание приводит к высушиванию слизистой дыхательных путей и может способствовать развитию дыхательных инфекций.

Одышка, учащенное дыхание и другие изменения дыхания

В литературе в числе побочных лекарственных проявлений со стороны дыхания указывают и на одышку, сочетанную с цианозом или без него. Механизм возникновения одышки во многих случаях не обсуждается. По-видимому, в части случаев она обусловлена изменениями дыхательных органов (бронхоспазм, набухание слизистых дыхательных путей и др.). Иногда одышка вызывается сдавлением развившегося под влиянием лекарств зоба дыхательных путей. Так, например, после длительного приема солей йода матерью у плода может развиться значительный зоб, который надавливает на трахею (160). Тиреостатические средства также вызывают увеличение щитовидной железы у плода (241). Одышка наблюдалась и при эффекте, подобном вызываемому дисульфурамом действию (покраснение лица через 3—10 мин. после поглощения алкоголя) пероральных антидиабетических средств, чаще всего хлорпропамида. Она часто отмечается и при анафилактоидных лекарственных реакциях к пенициллину, цефалоридину (цепорин), *тетрациклинам,* нитрофурантоину (орафуран), декстрину, петидину (лидол), *антигистаминовым средствам* (димедрол и др.), сульфобромфталеину (227), *контрастным рентгеновским веществам* (217) и др. В таких случаях одышка может быть вызвана как бронхоспазмом, так и отеком, например, гор-

тани. Одышка наступает и при передозировке трипеленамина (пирибензамин, агистамин) вместе с цианозом, болями в груди, ступором и коллапсом; при лечении ацетилцистеином (мукомист), гидралазинами, прохлорперазином (стеметил) и др. Особо следует отметить одышку при усилии, нередко наблюдаемую при лечении *антигипертоническими средствами* например, тозилатом бретилия и гуанетидином (измелином). Частота ее варьирует в широких границах. Так, Lowther и Turner установили одышку при лечении гуанетидином у 19% леченных в течение 6 месяцев 75 больных и у 9% леченных в течение 18 месяцев 53 больных. Другие авторы, однако, не сообщают о гуанетидиновой одышке (12, 166 и др.).

В литературе иногда приводятся данные и о некоторых других лекарственных нарушениях дыхания — об учащении дыхания[1], например, при отравлении атропином, при лечении изопреналином (изопропилнорадреналин, алупент и др.) и савентрином (депо-изопреналиновый препарат), при наркозе хлороформом, при абстинентном синдроме, вызванном прекращением лечения барбитуратами и опиатами (вместе с повышенной температурой, тахикардией, гипертензией и др. — 251); о неправильном дыхании, например, при внутривенном введении барбитуратов (в частности, бутилатала и метигурала); о глубоком и медленном дыхании, например, при отравлении амитриптилином (ларокcил, элавил и др.); о стерторозном дыхании (МАО-блокеры, комбинированные с петидином); о стридоре (при отеке гортани, см. там).

ДРУГИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ И СИМПТОМЫ СО СТОРОНЫ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Воздействия лекарств на верхние и нижние дыхательные пути сводятся в основном к вызыванию гиперемии или анемии их слизистых оболочек, изменению их просвета (бронхоспазм, броходилатация) и количества секретов (например, повышенная бронхиальная секреция при применении высоких доз *парасимпатикомиметических средств,* например, местинона, при лечении аллергозов аллергенными экстрактами, или пониженная секреция при лечении *парасимпатиколитическими препаратами*) и к суперинфекциям, которые могут вызвать поражение также и легочной паренхимы.

Со стороны *носа* наблюдается гиперемия слизистой с закупоркой носа, например, при лечении адренолитическими препаратами, как: феноксибензамин (дибенциллин), фентоламин (регитин) и др., при лечении адренергическими нейронными блокерами артериальной гипертонии (гуанетидин, гваноксан и др.), при применении других антигипертензивных средств — резерпина, сиросингопина (сингосерп), гидралазинов, α-ме-

[1] При описанной выше стимуляции дыхания обычно речь идет не только об учащении но и об углублении дыхания.

тил-дофа (допегит, презинол), паргилина (эутонила), *ганглиоблокаторов,* при применении эпсилон-аминокапроновой кислоты и др.; лекарственные аллергические реакции (пенициллин и др.); сухость слизистой (*парасимпатиколитические средства,* в том числе и средства против паркинсонизма, *антигистамины*); ринит, кровотечение из носа (*антикоагулянты, цитостатические препараты, сульфаниламиды* и др.); прорыв носовой перегородки при нюханьи героина или кокаина (158). Гиперемия слизистой носа, вероятно, самое частое побочное явление при лечении резерпином. Она не обусловлена аллергическим механизмом, а является проявлением холинергического действия медикамента («холинергический ринит») и часто улучшается под влиянием атропина. У грудных детей, как и у новорожденных, матери которых принимали в течение нескольких дней непосредственно перед родами резерпин, это побочное проявление может вызвать затруднение при сосании, а у новорожденных — привести к затруднению дыхания, летаргии и анорексии. Гиперемия носовой слизистой наблюдается у 4—7% леченных гуанетидином, но, согласно некоторым авторам (147), ее обнаруживают у 35% больных на 6-ом месяце лечения, и у 11% — на 18-ом месяце лечения. При применении гваноксана эта гиперемия наблюдалась у 8—14% больных (180), однако некоторые авторы (13, 166 и др.) вообще не упоминают о ней. Закупорка носа часто отмечается и при лечении гидралазинами и аналогом гуанетидина — бетанидином (эсбатал).

Кровотечение из носа может быть изолированным проявлением или симптомом общего геморрагического диатеза. Частота и тяжесть его при лечении *кумаринами* варьирует довольно сильно по данным различных авторов (152, 168). При лечении *сульфаниламидами и цитостатическими средствами* кровотечение является проявлением лекарственной тромбоцитопении, например, при лечении хлорметином (эмбихин, TS 160 и др.).

Проявления со стороны *гортани* под влиянием лекарств выражаются: отеком гортани, параличом ее мышц, кандидамикозом гортани, вирилизацией голоса (при лечении *андрогенами* и *анаболическими стероидами*) и некоторыми иными изменениями голоса, например, хриплостью (при хронической интоксикации мышьяковистыми препаратами), ларингоспазмом, появлением стридора, например, при аллергических проявлениях при применении нитрофурантоина (127), феноксиметилпенициллина (98, 118), при наркозе пропанидидом (эпонтол) (185), при радиационном струмите, обусловленном лечением ^{130}J и ^{131}J (124), и др. Радиострумит наблюдали у 5% леченных и, хотя и редко, например, у 2 из 319 больных, Keederling и соавт. пришлось произвести трахеостомию. Здесь следует указать и на некоторые случаи внезапной смерти во время лечения производными фенотиазина (110, 120, 184). Вероятно, по нашему мнению, в отдельных случаях смерть вызывали разные моменты, но, может быть, основную роль сыграли нарушенные рефлексы, например, глотания, в связи с длительным применением, и то часто высоких доз, соответствующих медикаментов с последующей аспирацией пищи, или же внезапный паралич дыхательного центра. Мерцание желудочков сердца у таких больных связы-

вают с асфиксией, развившейся в результате судорожных эпизодов, предшествующих смерти, или вызванной аспирацией пищи или рвотных масс. Согласно Plachta, чрезмерное и обильное поглощение пищи такими больными может быть причиной возвращения пищи через пищевод и асфиксии. В других случаях, однако, причиной смерти считают отложение меланина во внутренних органах (см. Отек легких).

Заболевания трахеи бронхов и легочной паренхимы под влиянием лекарственного поражения рассматриваются особо. Здесь упомянем только о некоторых лекарственно обусловленных симптомах со стороны дыхательной системы, которые наблюдались изолированно, а не как обособленные нозологические единицы.

К а ш е л ь как побочное явление наступает при применении а м и ф е н а з о л а (д а п т а з о л), э т а м и в а н а (внутривенно, в высоких дозах), н и к е д а м и д а (к о р д и а м и н), м е т о г е к с и л а т а, п р о п а н и д и д а (кашлю предшествует гиперпноэ, после которого наступает угнетение дыхания), *антигистаминов,* при хроническом отравлении м ы ш ь я к о м (наряду с хриплостью голоса), при лечении т а р т р а т о м с у р ь м а-к а л и я (особенно при быстром внутревенном введении; кашель сопровождается одышкой, ощущением сдавления в грудной клетке и др.), при тяжелых анафилактических реакциях (п е н и ц и л л и н, н и т р о ф у р а н т о и н и др.), сопровождается лихорадкой, одышкой, цианозом и др. после прививки атенюированной живой вакциной против кори (вместе с другими признаками кори, обычно в легкой форме), при лечении *аллергенными экстрактами* (наряду с насморком, со свистом и сжатием в грудной клетке), при местном раздражении глотки и верхних дыхательных путей при *аэрозольном лечении кортикостероидами* и др. Подавление кашлевого рефлекса наступает под влиянием алкалоидов опия, синтетических анальгетиков лидокаина (во время общего наркоза и введения в него эфиром) и др.

Некоторые авторы относят к побочным лекарственным проявлениям и о щ у щ е н и я т е п л о т ы в грудной клетке, например, при лечении о п и п р а м о л о м (и н с и д о н о м), и боли в груди. Эта боль описывается как «стягивающая» (при гипертензивных кризах, подобных кризам у больных феохромоцитомой, у лиц, леченных МАО-ингибиторами, при лечении о п и п р а м о л о м, д и м е д р о л о м, г в а н е т и д и н о м, н и т р о ф у р а н т о и н о м, т а р т р а т о м с у р ь м а-к а л и я, при гемолитических трансфузионных реакциях), «прободающая» (при лечении *МАО-ингибиторами*), «тяжелая» (при сверхдозировке *амфетиминов*), «онемение» (при лечении Э Д Т А -сравнительно часто) или просто как «боль в груди», например, при комбинированном лечении *симпатикомиметическими средствами и МАО-ингибиторами,* или лечении м е т и л с е р г и д о м (д е з е р и л), т р и п е л е н а м и н о м (в частности при сверхдозировке), м е т и л д о ф а, после введения в вену в и т а м и н а К (вероятно, вследствие использования масляной эмульсии) и как «ретростернальная» (э т а м и в а н, П А С К, э р и т р о м и ц и н э с т о л а т—вместе с болями в подложечной области и желтушностью; ртутные препараты), «мышечная», например, при применении аналога гуанетидина г у а н о к л о р а (в а т е н з о л а). Совершенно ясно, что беглый перечень этих симптомов в литературе н позволяет сделать каких-либо более углубленных патогенетических и

других выводов, однако, вероятно, во многих случаях боль не исходит от дыхательной системы. Останавливаемся на этом только потому, что это поможет более широкому дифференциальному диагнозу при подобных жалобах — включение и лекарственных болей при дифференциальном диагнозе инфаркта миокарда, пневмоний и др. В некоторых случаях боль в грудной области имеет доказанное сердечное происхождение — геморрагический перикардит вследствие лечения антикоагулянтами, диффузный миокардит после прививки оспы. Боль может быть изолированной или сочетаться с повышенной температурой (метилдофа), одышкой, цианозом (трипеленамин, витамин К внутривенно и др.). Наиболее частые жалобы на грудные боли, по-видимому, встречаются при лечении *МАО-блокаторами и* гуанетидином.

Лекарственно обусловленные легочные кровоизлияния и кровохарканье (не включая таких при легочных тромбоэмболиях) бывают различного патогенеза и наблюдаются при лечении антикоагулянтами, а в отдельных случаях и при применении других медикаментов. Так, например, Drukker (79) описывает случай, когда девочка 10 лет с врожденной кардиопатией и эндокардитом приняла в течение 14 дней 35 г хлорамфеникола. У нее развились лейкопения, тромбоцитопения с кровохарканьем. Тромбоцитопению установили у 7 новорожденных, матери которых принимали тиацидные диуретические средства перед родами, но у них не было отмечено аномалий крови. Один ребенок умер при наличии апноэ, цианоза, петехий, тромбоцитопении и др. На вскрытии установили легочные и субдуральные кровоизлияния и массивный аноксический некроз печени (199). Описывается и больной, умерший через 10 часов после анестезии трихлорэтиленом (160). На вскрытии у него обнаружен тяжелый некротизирующий острый трахеобронхит и очаговые интраальвеолярные геморрагии. Кровохарканье, хотя и редко, наступает и при лечении ацетилцистеином (mycomyst) (55). Чаще всего кровохарканье и легочные кровоизлияния наблюдаются при лечении кумаринами, но они могут развиваться и при применении гепарина (119, 162). По сравнению с кровоизлияниями из других органов легочные геморрагии при лечении кумаринами встречаются реже. Так, некоторые авторы ставят кровотечения из носа по частоте на четвертое место, гемоторакс — на десятое, а кровоизлияния в легких вообще не фигурируют в их таблице (129). При смертельных случаях вследствие лечения кумаринами, однако, по-видимому, сравнительно чаще устанавливают наличие легочных кровоизлияний, хотя они все же встречаются реже, чем мозговые (41%) и желудочно-кишечные (36%). Соответствующий процент легочных, почечных и мышечных геморрагий, вместе взятых, равен 23 (160, с. 495). Описывают также и интерстициальные легочные кровоизлияния при лечении кумаринами, картина которых может напоминать легочную эмболию (71, 160, с. 502).

Лекарственные воздействия на кровообращение в легких еще недостаточно изучены. Действие норадреналина оспаривается, а фенилефрин (нео-синефрин), метараминол (арамин), ангиотензин и тозилат бретилия повышают сопротивление сосудов легких (ССЛ). Несколько полнее изучено действие сосудорасширяющих препаратов, в основном при легочной гипертензии вследствие стеноза митрального клапана. При нормальном

кровообращении легких только брадикинин вызывает видимое понижение ССЛ, а теофиллин, *ганглиоблокаторы,* гванетидин и др. остаются без эффекта или же оказывают слабое воздействие на ССЛ. При легочной гипертензии по поводу стеноза митрального клапана понижение ССЛ наступает после внутривенного введения аминофиллина, резерпина, ацетилхолина (при введении катетера в легочную артерию наступает легкое понижение ССЛ), а гексаметоний эффекта не дает. Выраженное понижение ССЛ наступает у больных эмфиземой легких при лечении изопротеренолом (изопропилнорадреналин), а очень большое понижение давления в легочной артерии при первичной легочной гипертензии вызывает ацетилхолин (69).

Применение препарата аминорекс фумарат (меноцил) для лечения ожирения вызвало резкое увеличение числа больных «первичной» легочной (артериальной) гипертензией. После того, как была установлена причина учащения этого заболевания, и запрещения продажи этого угнетающего аппетит медикамента, число больных «первичной» легочной гипертензией в соответствующих странах (Швейцария, Западная Германия, Австрия) снизилось до прежнего уровня. Болели в основном молодые женщины. Симптомами этого заболевания были одышка при усилии, большая утомляемость, ангинозные боли, гипертрофия правого желудочка, значительное повышение давления в легочной артерии. Первые симптомы наступали в среднем через 8—6 месяцев от начала лечения ожирения аминорексом. После постановки диагноза легочной гипертензии переживаемость больных в среднем была 18,4 месяца. Благодаря гистологическим исследованиям были выявлены классические признаки гипертензии в легочных артериях и артериолах (271, 286 и др.).

ЛЕКАРСТВЕННАЯ БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

Лекарственная бронхиальная астма, особенно у больных, страдающих бронхиальной астмой, наблюдается как изолированное клиническое проявление медикаментозной сверхчувствительности — так наз. шоковые фрагменты (49). Наблюдается редко – обычно в таких случаях имеют место аспириновая астма или астма, наступающая после ингаляции, например, пенициллина или стрептомицина. Однако не каждая одышка, наступающая во время ингаляционного лечения, является выражением аллергической астмы к данному лекарству, так как при остром или обостренном хроническом бронхите все ингаляционные средства раздражают дыхательные пути и вызывают сухой кашель и одышку. Обращают внимание и на то, что изопропилнорадреналин (алеудрин, алудрин), левизопреналин (изолевин) и другие симпатикомиметические средства при более длительной ингаляции (более 16 –20 вдыханий) могут вызвать тахикардию, которая субъективно ощущается как чувство тяжести в груди или одышка (49). Довольно часто лекарственная астма является всего лишь одним из проявлений общей непереносимости лекарства — анафилактического шока или анафилактоидных реакций.

Серьезные астматические реакции наблюдались в связи с применением аспирина, препаратов примулы, брома, йода, *производных пиразолона* (амидофен, фенилбутазон и др.), индометазина (метиндола, индоцид), аминофиллина, *антигистаминов,* атропина, инсулина, высушенного порошка задной доли гипофиза, *местных анестетиков* (введенных внутривенно), *антибиотиков* (пенициллин, ампициллин, стрептомицин, неомицин, эритромицин, цефалоридин, тетрациклины, сигмамицин, хлорамфеникол, колимицин, актиномицин С, рифампицин), *сульфаниламидов,* нитрофурантоина (орафуран), этионамид, пентамидин (ломидин), особенно при быстром внутривенном введении большей дозы, АКТГ, витаминов B_1, K_1, никотинамида, *ртутных диуретиков,* ацетилцистеина (мукомист), *миорелаксантов* (суксаметоний, d-тубокурарин и др.), *энзимов, лечебных сывороток,* лизатов и др. Особенно часты приступы бронхиальной астмы (а также и аллергический медикаментозный ринит, трахеит, бронхит) при внутреннем, парентеральном и особенно при ингаляционном лечении *салицилатами,* пенициллином, стрептомицином, ипекакуаной и др. (49). *Тетрациклины* очень редко вызывают аллергические реакции с одышкой. Интересно отметить, что торговые формы препаратов их могут иметь небольшие примеси пенициллина (76, 80). Путем проведения соответствующих исследований антитела против тетрациклина и пенициллина при сверхчувствительности к обоим антибиотикам можно разграничить. Fellner и Baer описывают больного, у которого в личном и семейном анамнезе имеются данные на бронхиальную астму и наблюдалась аллергическая реакция типа сывороточной болезни к пенициллину. Через четыре недели у этого больного спустя 20 мин. после приема двух капсул тетрациклина появились одышка, покраснение кожи, тахикардия, крапивница. У больного установили наличие различных антител к обоим антибиотикам, а загрязнение тетрациклина пенициллином исключалось хроматографически и микробиологически. Анафилактоидные реакции с бронхоспазмом и тяжелой одышкой объясняют также и наличием гепарина. Бронхоспастические явления наблюдаются и при аллергических лекарственных пневмониях, вызванных нитрофурантоином, имипрамином (психофорин, тофранил и др.) и др., как аллергическое проявление при переливании крови (наряду с лихорадкой, крапивницей и другими высыпаниями, ангионевротическим отеком) и при употреблении контрастных веществ при рентгенографии. Последние возникают чаще после внутривенного, чем внутриартериального применения и, вероятно, являются выражением раздражения хеморецепторов и семорецепторов, но у больных с наличием данных на аллергию в анамнезе, по-видимому, имеет место аллергически-токсический механизм, который может вызвать и отек легких (215). Преходящая одышка и цианоз во время бронхографии (при высокой вязкости контрастного вещества) обусловлены также спазмом бронхов, что можно быстро ликвидировать при помощи спазмолитических средств (88).

Ряд лекарств ухудшает состояние больных бронхиальной астмой и хроническим бронхитом, например, тенсилон, бетаадренергический блокатор — пропранолол (индерал, обсидан) путем блокады симпатических импульсов приводит к гиперватотонии, т. е. к сокращению мышц и расширению сосудов слизистой оболочки дыхательных путей и к повышенной секреции слизи бронхиальной слизистой. Такое сужение дыхательных путей обычно протекает бессимптомно, но у больных бронхиальной астмой или хроническим бронхитом оно может ухудшить состояние. Поэтому пропранолол противопоказан для таких больных или, в крайнем случае, его следует применять с большой осторожностью (228, 249). Прокталол (эралдин), считающийся «кардиоселективным» бетаадренергическим блокатором, также может вызвать бронхоспазм у больных астмой, и его следует очень осторожно применять больным бронхиальной астмой и хроническим бронхитом (200). Подобное ухудшение наблюдается и при применении изомера изопропилнорадреналина — орципреналина (алупент), ацетилцистеина, *МАО-ингибиторов*, резерпина, нитрофурантоина и др. Так, согласно Matha, у 37% больных, леченных бронхиальной астмой, ипрониазидом, ниаламидом и другими *МАО-блокаторами*, состояние ухудшилось, а один больной умер от острого удушья. Участившиеся в последнее время, чаще всего внезапные и неожиданные случаи смерти от бронхиальной астмы, особенно среди детей и молодых людей, отдают за счет чрезмерного применения аэрозольного лечения *симпатикомиметическими средствами*, обычно орципреналином и изопропилнорадреналином (86, 140), несмотря на то, что несомненная связь между смертью и лечением не доказана (68). Независимо от этого, однако, больных следует предупредить, что бесполезно и, может быть, опасно при отсутствии аэрозольного эффекта повышать дозу. В таких случаях обычно нужно немедленно перейти к лечению кортикостероидами. Ввиду широкого применения, особого внимания заслуживают *антигистамины*. Сухость слизистой бронхов, которую они вызывают, опасна для больных бронхиальной астмой и может стать причиной закупорки более мелких бронхов. К этому нужно прибавить и успокаивающий эффект большинства антигистаминов. Особенно сильно он выражен у дифенгидрамина (димедрол, бенадрил и др.). Все это может быть опасным для больного бронхиальной астмой (113). Интересно мнение Neder и соавт. о наличии возможной связи между успокаивающим эффектом дифенгидрамина и внезапной, неожиданной смертью больных бронхиальной астмой. Ухудшение аллергических заболеваний, в том числе и астмы, и особенно вазомоторного ринита, отмечено и при применении оральных противозачаточных средств (72, 156, 167). Согласно мнению других авторов, эти заболевания улучшаются во время приема противозачаточных препаратов (26, 156).

Патогенез. Лекарственная бронхиальная астма часто может быть проявлением аллергической реакции к данному медикаменту или продуктам его распада. К ней предрасположены в основном люди, у которых в личном или семейном анамнезе есть данные на аллергические проявления, особенно больные с предшествующей бронхиальной астмой или сенной лихорадкой. (Лекарственная сенсибилизация наступает главным

образом у лиц с генетически обусловленной почвой для атопических болезней — бронхиальная астма, сенный насморк). Такие люди склонны к образованию пассивно передаваемых циркулирующих антител (реагинов) против некоторых антигенных стимулов. Антитела термолабильны, находятся в гамма-А-фракции иммунных глобулинов и могут быть медиаторами наблюдаемых анафилактических реакций (76). Согласно более новым данным, реагины относятся к особой группе иммуноглобулинов — JgE (274, 272). Сенсибилизацию, т. е. предварительное образование реагинов в результате первого контакта с данным лекарством, нередко нельзя обнаружить даже при направленном анамнезе, так как часто забывают о проведенном лечении, не знают наименований и состава применяемых лекарств и т. д. Наиболее важными лекарственными аллергенами являются *пенициллины и их метаболиты,* лошадиная сыворотка, ипекакуана, *энзимы* и др. (36).

В ряде случаев бронхоспазм не имеет аллергического генеза, а является выражением основного фармакологического действия соответствующего медикамента. Это относится, например, к некоторым блокаторам бета-адренергических рецепторов (пропранолол и др.), а, по-видимому, и к другим лекарствам, например — к резерпину.

И при лекарственной бронхиальной астме, как и при бронхиальной астме вообще, приступы учащаются при острых и хронических инфекциях дыхательных путей. Наиболее тяжелыми приступами лекарственной астмы считают такие, при которых интервал между сенсибилизирующим и разрешающим приемом медикамента — от трех дней до одного года. При более коротком или более длинном интервале приступы лекарственной астмы, как и аллергические реакции, вообще более легкие (49).

Клиническая картина. Течение лекарственной бронхиальной астмы обычно, как и обыкновенной астмы, и часто сочетается с аллергическим ринитом, трахеитом или бронхитом. В обоих случаях интервал между последними и астмой может длиться часами или до нескольких дней, или же, в отличие от нелекарственной астмы, продолжается годами. Важно однако, что в некоторых случаях, например, при астме, вызванной аспирином, поражения наблюдаются в основном среди более пожилых людей. Еще более важны для диагноза анамнез (связь между приступами одышки и приемом определенного лекарства — астматический приступ наступает через несколько секунд, минут или 1—2 часа после приема соответствующего медикамента даже в минимальной дозе, например 10 мг аспирина) и сопутствующие приступ проявления со стороны кожи и других органов — крапивница, другие сыпи, тошнота, рвота и др. На практике, однако, не всегда легко поставить диагноз лекарственной бронхиальной астмы и выявить аллерген — медикамент. Это особенно в силе для аспирина, ввиду его широкого потребления и ввиду большого числа препаратов, содержащих его, когда больной даже не знает об этом (а иногда и врач). С другой стороны, преобладание сверхчувствительности к аспирину у людей более пожилого возраста приводит к тому, что одышку их часто отдают за счет сердечной слабости, а не за счет ее действительной причины. Ошибка поддерживается и тем, что клиническая картина этой астмы может в известной степени стимулировать сердечную недостаточность (207). Для правильного диагноза имеют значение, кроме направленного внимания врача и отсутствия легочного застоя и других

застойных явлений, еще и отсутствие эффекта кардиотонического лечения, и быстрое прекращение приступа под влиянием адреналина, и др. Путем исключения и в случае необходимости сознательного повторного назначения соответствующего медикамента в минимальных тест-дозах (осторожно!!), когда уже имеется подозрение на наличие связи между ним и астмой, диагноз выясняется, естественно, после исключения и других причин астмы. Кожные тесты и попытки выявления циркулирующих антител полезны для диагноза только в редких случаях. Зачастую, например, кожные тесты аспирином, разведенным в физиологическом растворе и смешанным с инкубированной при 37° С сывороткой больного для получения полного антигена, оказываются отрицательными у лиц с доказанной аспириновой астмой. Не следует забывать и того, что такие люди чувствительны и к другим лекарствам, хотя проявления наблюдаются со стороны других органов.

Лечение состоит в немедленном наложении стягивающей повязки (турникетом и др.) проксимальнее места введения медикамента, когда это можно применить, и в смене соответствующего медикамента, а в подозрительных случаях лучше всего вообще прекратить применение всех лекарств, так как может развиться сложная картина лекарственной аллергии с повышенной температурой, поражением и других органов и возможной бактериальной суперинфекцией. Тогда соответствующий медикамент — аллерген или ответственный за суперинфекцию химиотерапевтический препарат, вряд ли можно будет обнаружить. После отзвучания аллергии и испытания чувствительности вызывающих суперинфекцию бактерий, а, если нужно, и после кожных тестов, проводимых соответствующими лекарствами, снова, осторожно, можно применить те же лекарства, но не одновременно, а через промежутки в несколько дней. Такой подход часто позволяет определить соответствующий аллерген (49). При пенициллиновой аллергии испытывается действие пенициллиназы (неутрапен).

В остальном лечение не отличается от лечения приступа нелекарственной астмы — адреналин, кортикостероиды (в тяжелых случаях парентерально, например, водорастворимый преднизолон и др. по 50—100 мг внутривенно, гидрокортизон 100 мг внутривенно, urbason solubile внутримышечно или в вену и др.), аминофиллин (новфилин) внутривенно, O_2, при надобности искусственное дыхание с помощью респираторов, вазопрессоров (норадреналин и др.).

Прогноз заболевания различный. Приступы могут быть тяжелыми, даже смертельными (аспириновая астма), особенно при наличии так наз. хронической инфект-астмы. В большинстве случаев приступ заканчивается благоприятно.

Профилактика. Лечение лекарствами следует проводить только по строгим показаниям, особенно при ингаляционном и парентеральном способах применения. Риск сенсибилизации при внутреннем лечении наименее значительный. В случае необходимости парентерального лечения, как и при малейшем подозрении на возможность аллергических реакций, рекомендуется дать больному пробную дозу медикамента внутрь и наблюдать за ним в течение 15—30 минут. Наблюдение необходимо проводить и после первых вливаний. Следует избегать введения депо-препаратов аллергизированным лицам. Лучше всего избегать применения пе-

нициллина при лечении больных бронхиальной астмой и другими аллергическими заболеваниями. Безразборное проведение кожных тестов пенициллином небезопасно, а сами результаты не всегда достоверны. Гораздо важнее знать ранние симптомы немедленных и ранних аллергических реакций (чихание, зуд ладоней и в подмышечных впадинах, кашель, одышка, боязнь, слабость и др.) при появлении их и сразу начинать лечение. Естественно, за больным необходимо наблюдать по меньшей мере в течение получаса (до 2 часов) после введения пенициллина и быть готовым для принятия, если понадобится, соответствующих мер. Больным астмой советуют ни в коем случае не принимать аспирина. Считается, что при аспириновой астме опасны даже попытки десенсибилизации. А кроме того они мало могут помочь. Важно прекратить каждое медикаментозное лечение, как только состояние больного позволит этого, а сочетания многих лекарств, особенно антибиотиков, нужно, по возможности, избегать.

Особенно важно собрать направленный анамнез (бронхиальная астма и другие аллергические заболевания в личном и семейном анамнезе, переносимость лекарств при прежних заболеваниях) перед началом соответствующего лечения, так как наиболее угрожаемыми являются аллергизированные лица и особенно больные бронхиальной астмой. Важно также больного или его родных тактично уведомить о возможности лекарственной сверхчувствительности и ее проявлениях. Больной в принципе должен знать, чем его лечат, уведомлять об этом каждого врача, который будет его лечить позднее, о перенесенных аллергических реакциях и указывать, какое лекарство их вызвало. Лучше всего, если больной получит от лечащего врача в письменной форме описание наблюдаемых им аллергических или других реакций с указанием медикамента, вызвавшего их (и вообще описание проведенного лечения, включительно и другими средствами).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Происхождение этих заболеваний аллергическое, инфекционное или аспирационное. Аллергически обусловленные процесы—это так наз. *шоковые фрагменты* — риниты, трахеобронхиты, пневмонии и др.

Инфекционно обусловленные процесы возникают в результате смены первоначального инфекционного агента другими (Infektions — wechsel, 49) или вследствие эндо- и экзогенной суперинфекций.

Считают, что в первом случае новый инфекционный агент был налицо в инфекционном очаге вместе с основным возбудителем, но количественно преобладал основной микроорганизм. После устранения последнего под влиянием соответствующего химиотерапевтического средства второй агент, устойчивый к примененному препарату, начинает размножаться вместо основного микроорганизма и вызывает рецидив инфекции. Так, например, при пневмонии, вызванной смешанной инфекцией грамположительных кокков и грамотрицательных микроорганизмов (клебсиелла и др.) и леченной пенициллином, рецидив может быть вызван нечувствительными к пенициллину клебсиеллами (бактериями Фридлендера) и (или) устойчивыми к пенициллину стафилококками.

При эндогенной же инфекции по лимфатическому, кровному или интраканаликулярному пути вторгаются микроорганизмы нормальной микробной флоры слизистых, кожи и кишечника и заполняют «вакуум» в освободившемся под влиянием этиологического лечения первоначального возбудителя очаге. Эти вторичные, внедрившиеся в очаг микроорганизмы в основном апатогенны, но ввиду их устойчивости к антибиотикам (по меньшей мере к обычно применяемым антибиотикам) они могут в известных условиях, например, при локальном понижении защитных сил, вызвать рецидив (иногда более тяжелый и более трудно поддающийся лечению, чем первоначальное заболевание) инфекции. Условия для возникновения эндогенной суперинфекции и смены инфекционного агента — наличие смешанной инфекции, локальное ослабление защитных сил — чаще всего налицо при хронических заболеваниях (бронхиты, бронхоэктазы и др.), и поэтому рецидивы инфекции, обусловленные этими механизмами, возникают чаще при бронхоэктазах и других хронических болезнях.

Экзогенная суперинфекция отличается от эндогенной по тому, что вторично внедрившиеся в очаг инфекции микроорганизмы (стафилококки, грамотрицательные бактерии и др.) во время лечения химиотерапевтическими средствами или после него ведут свое начало из внешней, наиболее часто больничной среды (госпитализм).

Необходимо, однако, сказать, что эти три механизма у постели больного трудно можно разграничить совершенно точно. Во всех случаях роль лекарств (антибиотиков, кортикостероидов, цитостатических препаратов) в возникновении инфекционных процессов, независимо от механизма их возникновения, косвенная. Кроме того, для развития лекарственного инфекционного процесса необходимо также много других условий — понижение общих и местных защитных сил, обезвоживание организма, в частности дыхательных путей, например, вследствие гипервентиляции при отравлении аспирином, сильно инфицированная внешняя среда и др. Вот почему такие инфекции чаще встречаются у детей и стариков, у больных тяжелыми общими заболеваниями (малигномы, гемопатии, диабет и др.), при ослабленной местной защите вследствие наличия тяжелой эмфиземы легких, бронхоэктазов, ателектаза, при раке легкого, при кавернах, легочных эмболиях и др., в больничной обстановке (ввиду гораздо больших возможностей экзогенной суперинфекции, чем в домашних условиях). Значение имеет также и вид применяемых медикаментов. Возникшие в связи с применением кортикостероидов и цитостатиков инфекции (как и при лучелечении) объясняют понижением защитных сил организма под влиянием этих средств. Как известно, они угнетают не только злокачественные, но и здоровые клетки, и тем самым понижают образование антител, или же угнетают гемопоэз. Для примера можно привести лекарственный агранулоцитоз, который может осложниться инфекционной пневмонией. Что касается антибиотиков, то возможности развития суперинфекции наблюдаются больше при лечении высокими дозами пенициллина и при лечении *аминоглюкозидами* (стрептомицин, канамицин и др.) или *тетрациклинами,* соотв. хлорамфениколом в сочетании с пенициллином или без него (236). Особенно часто встречаются лекарственно обусловленные инфекции дыхательной системы при комбинированном лечении *химиотерапевтическими средствами, цитостатическими препаратами* и *кортикостероидами* лейкозов, опухолей

и др. Важным моментом также кроме того является и продолжительность лечения. Так, например, изменения нормальной флоры верхних дыхательных путей при лечении антибиотиками особенно сильно выражены при более длительном лечении (на протяжении нескольких недель и дольше), несмотря на то, что некоторые изменения в этом отношении наступают еще в первые дни лечения.

Возбудителями вызванных лекарствами воспалительных процессов в дыхательной системе являются стафилококки (устойчивые к пенициллину и другим антибиотикам), кишечная палочка, Klebsiela pneumoniea, Pseudomonas aeruginosa, микобактерии туберкулеза, кандиды и, реже — Geotrichum, Criptococcus neoformans, Aspergillus fumigatus, Rhizomucor paraziticus. Инфекции, вызванные кандидами и Geotrichum, считаются преимущественно эндогенными. Criptococcus neoformans поражает дыхательную систему, особенно при наличии гемопатий (лимфогранулематоз, лейкемия и др.).

К аспирационным лекарственным заболеваниям относят липоидную пневмонию и некоторые аспирационные пневмонии при коматозных состояниях, вызванных отравлениями снотворными и другими лекарствами.

Воспалительные заболевания дыхательных органов, вызванные действием токсических газов, паров и мельчайших порошков, представляют объект токсикологии. Ввиду непосредственно раздражающего действия на дыхательную систему в малых концентрациях эти агенты вызывают трахеобронхиты, а в больших — легочный отек и бронхопневмонии, а иногда и кровоизлияния в легких (165). При ряде лекарственных воздействий и прежде всего при медикаментозных отравлениях, однако, могут развиться воспалительные дыхательные процессы инфекционного, аспирационного или аллергического происхождения, так что границы между токсикологической и «нормальной» (нетоксикологической) лекарственной патологией не совсем четкие.

Лекарственные воспалительные процессы дыхательных путей

Они могут быть аллергического происхождения. Сюда относятся аллергический насморк, отек гортани, некоторые аллергические трахеобронхиты, например, вызванные нитрофурантоином (127). В других случаях эти процессы обусловливаются инфекцией (кандида и др.) или же являются результатом непосредственного раздражения химическими агентами дыхательных путей, например, бронхит при эфирном наркозе, некротический трахеобронхит при хлороформной анестезии, трахеобронхит при вдыхании высоких концентраций O_2, раздражение глотки и верхних дыхательных путей при лечении стероидами и аэрозолью и др. Сюда относятся также и риниты вследствие длительного применения сосудосуживающих средств.

Клиническая картина этих воспалительных процессов не отличается от нелекарственных трахеобронхитов, ринитов и т. д., кроме как по анамнестическим данным и по тому, что иногда они сопровождаются проявлениями и со стороны других органов. Так, например, аллергический лекарственный отек гортани обычно сопровождается крапивницей, отеком Квинке, особым привкусом во рту, затрудненным глотанием и др. Тяже-

лый отек гортани, например, при введении контрастных рентгенографических средств, иногда не поддается лечению адреналином или внутривенным вливанием глюкокортикоидов. В таком случае немедленная инцизия перстне-щитовидной мембраны (известная под названием ларингостомия или конистомия) может спасти жизнь больного (18, 217). Она имеет преимущество перед трахеостомией, так как ее легко может сделать и неспециалист (18, 217).

Лекарственные пневмонии

Лекарственные аллергические пневмонии

Это аллергические лекарственные реакции, проходящие в виде изолированных симптомов со стороны в основном отдельных органов в общем симптомокомплексе, характерном для ранней реакции и реакции типа сывороточной болезни лекарственной аллергии. Сюда относятся легочные инфильтраты, развивающиеся при лечении аспирином, ПАСК, пенициллином (большинство вызванных пенициллином легочных инфильтратов обусловливаются появлением масляных эмболов, когда применяются масляные суспензии пенициллина внутримышечно — 271, стр. 527), стрептомицином, *сульфаниламидами*, нитрофурантоином, хлорпропамидом, имипрамином (тофранил и др.), мефенезином (толсерол и др.), инсулином и др.

Особенно интересна острая аллергическая плевропульмональная реакция к нитрофурантоину (орафурану). Она описана значительно чаще, чем другие лекарственные аллергические пневмонии, и изучена более подробно (40, 61, 99, 148, 169, 171 и др.). Многочисленные наименования, под которыми она известна в литературе (нитрофурантоиновая пневмония — 231, 262; нитрофурантоиновый пневмонит, острый легочный синдром, легочный отек — 84, 209; несердечный отек легких — 175; плевропульмональная реакция и др.) являются результатом в известной мере более особого характера этого синдрома и отражают мнения отдельных авторов об его сущности. По нашему мнению, наиболее подходяще оставить этот синдром в группе аллергических лекарственных пневмоний, как по клиническим соображениям, так и ввиду гистологической картины, характеризующейся инфильтрацией альвеол и бронхиол эозинофильными лейкоцитами и гистиоцитами и наличием богатого белком экссудата. Отмечается и наличие периваскулита, но интерстиций остается непораженным. Считают, что аллергическая реакция развертывается в стенках малых легочных сосудов (84, 175 и др.). Согласно Heifer (102), эта реакция соответствует феномену Артюса (тип III реакции по классификации Gell и Coowbs). Повышенный уровень лактатдегидрогеназы в сыворотке крови поддерживает гипотезу об аллергической реакции этого типа[1]. Решающим аргументом в пользу связи этих пневмоний с

[1] Кроме этой, наиболее частой формы дыхательной аллергической реакции нитрофурантоин вызывает, хотя и редко, бронхиальную астму (127, 248), обычно у астматиков, и аллергический трахеобронхит (33, 127). Описаны также случаи подостро и хронически протекающих нитрофурантоиновых пневмопатий. Они рассматриваются в разделе о хронических лекарственных пневмониях и пневмосклерозах.

данным медикаментом является воспроизведение их путем нового введения лекарства. Менее доказательно исчезновение их после смены соответствующего препарата. Лекарственные аллергические пневмонии могут быть единственным или главным проявлением медикаментозной сверхчувствительности, сопровождаться крапивницей, сыпями и др., а также быть одним из проявлений лекарственной красной волчанки. Действительная частота этих аллергических пневмоний неизвестна, но, вероятно, она больше, чем обычно предполагается (256, 279).

Клинически эти пневмонии часто проходят по типу эозинофильного легочного инфильтрата Леффлера. Однако часто, особенно при нитрофурантоиновой пневмонии, картина более бурная, более тяжелая и с более богатой симптоматикой. В анамнезе устанавливают иногда, что при первом приеме соответствующего медикамента больной перенес его хорошо, а симптомы проявляются после второго и последующих лечебных курсов, проводимых этим лекарством. В других случаях симптомы появляются уже при первом (?) приеме лекарства, но при вторичном приеме их проявление значительно более раннее и бурное. Нередко, однако, в анамнезе нет данных на предыдущий (сенсибилизирующий) контакт с соответствующим медикаментом. Часть больных страдает бронхиальной астмой, сенным насморком и другими аллергическими заболеваниями.

Пневмония может начаться остро или подостро, с ознобом или лихорадкой, повышением температуры до 38—40° С и более, кашлем (обычно сухим или со скудной, беловатого цвета, несодержащей патогенных организмов мокротой; в ней можно обнаружить много эозинофильных лейкоцитов), недомоганием, миалгией, артралгией, головной болью, тошнотой или рвотой. В редких случаях температура может быть нормальной или субфебрильной. Боли и колотье в области грудной клетки отсутствуют нередко, но некоторые больные жалуются на загрудинную боль или чувство сжатия в груди, подобно ощущению при бронхиальной астме. Только в отдельных случаях нитрофурантоиновой пневмонии наблюдается выделение обильной пенистой мокроты, как при легочном отеке. Одышка, самостоятельная или в сочетании с легким цианозом, встречается довольно часто. Она может быть сильной, дыхание учащенным — более 40—50 раз в минуту. В одной части случаев устанавливается тахикардия (110—120 ударов в мин.) и умеренная гипотензия. Иногда налицо сыпи, зуд (например, при нитрофурантоиновой или ПАСК-пневмонии — 264, 279), генерализованные лимфаденопатии (264).

Физическая находка со стороны легких различная — укорочение или притупление звука при перкуссии, удлиненный выдох, ослабленное дыхание с сухими хрипами в фазе выдоха, как при бронхиальной астме (в редких случаях — бронхиальное дыхание), сухие или влажные хрипы, крепитации. Хрипы, особенно сухие, выслушиваются обоесторонне, крепитации скудные и обычно их обнаруживают у одного из оснований легкого сзади. В части случаев налицо плевральная реакция, обычно в виде небольшого серозно-фибринозного выпота, иногда двустороннего. Реже имеет место междольковый выпот. В отдельных случаях обнаруживают и плевральные трения. Рентгенологически находят один или больше легочных инфильтратов, чаще всего расположенных в нижних и средних долях легких. Инфильтрат мягкий, различных размеров (часто, например, при нитрофурантоиновой пневмонии размеры инфильтратов небольшие—

178), с неясными очертаниями и может напоминать пневмонии типа ПАП. Процесс часто развивается в обоих легких. Налицо могут быть и незначительные плевральные выпоты, а тени в области ворот легкого могут быть увеличены.

Обнаруживают, хотя и не всегда, полинуклеарный лейкоцитоз (10 000—25 000 лейкоцитов в мм³ и более) со сдвигом влево и в сочетании с эозинофилией или без нее. При нитрофурантоиновой пневмонии эозинофилия наблюдается примерно у 80% больных. Она наиболее выражена на 2—3-й день после появления первых симптомов (271, стр. 526). Иногда лейкоцитоз, сдвиг влево и эозинофилия очень большие — например, 41 000 лейкоцитов в мм³ с 79% эозинофильных лейкоцитов у больной, леченной имипрамином (тофранил, психофорин), у которой в процессе лечения возникла бронхиальная астма и пневмония легкой формы (65), сдвиг влево с 28% метамиелоцитами и 37% эозинофильных клеток при нитрофурантоиновой пневмонии (197). Особенно высокие цифры отмечены у больного, у которого при лечении золотом (кризанол) развивалась эозинофильная пневмония, — лейкоцитоз до 128 750 в мм³ с 54,5% эозинофильных лейкоцитов (7, 15). Однако обычно эозинофилия бывает небольшой (20—24%). Она может появиться лишь при рецидиве пневмонии в связи с новым приемом того же медикамента, а в случае, описанном Jsrael и Diamond (нитрофурантоиновая пневмония), выраженную эозинофилию установили лишь при третьей пневмонии (см. и Лекарственные легочные эмболии и тромбозы).

РОЭ обычно в норме, иногда ускорена и даже довольно сильно (102 и др.). У небольшого числа больных, исследованных в этом отношении, сывороточная лактатдегидрогеназа оказалась повышенной (175). Функциональное исследование дыхательной функции, проведенное у отдельных больных, выявило наличие легкой гипоксемии и легкого гипокапноэ без данных на обструкцию трахеи и бронхов (175).

После отмены соответствующего медикамента болезнь обычно длится недолго. При повторных контактах с медикаментом латентный период короче, а картина ее — более бурная и тяжелая.

Дифференциальный диагноз следует проводить с инфекционными и другими аллергическими пневмониями, плевритами, отеком легких, трахеобронхитом, эмболией легких и инфарктом легких, бронхиальной астмой, инфарктом миокарда, отеком легких, застоем легких, плевритом, гриппом, сепсисом и др.

Диагноз аллергических лекарственных пневмоний подтверждается путем исключения другой этиологии инфильтрата легких (инфекционной и др.) и путем воспроизведения заболевания при новом контакте с аллергеном. Последнее происходит нередко непреднамеренно (когда ни больной, ни врач не подозревают связи между лекарством и болезнью) или сознательно. В последнем случае необходима осторожность — небольшая тест-доза (например, 25—50 мг нитрофурантоина внутрь), постоянное наблюдение за больным и готовность быстро провести лечение при появлении угрожающих симптомов. Разные тесты определения повышенной чувствительности к данному медикаменту (эпи- и внутрикожный тест, в том числе и тест в модификации Шварца — 148) обычно остаются отрицательными. Постановка правильного этиологического диагноза очень важна, как для прекращения аллергических проявлений, так и для

избежания ненужных и небезопасных способов лечения антибиотиками, оперативных вмешательств и др. На практике нередко эти пневмонии диагностируют неправильно, так как они могут симулировать эмболии легких и другие заболевания, а, кроме того, они не известны широко и обычно их и не подозревают. Pankey, например, приводит поучительные случаи нитрофурантоиновой пневмонии у больных. В одном из случаев была перевязана нижняя полая вена по поводу предполагаемого гнойного тазового тромбофлебита (после простатэктомии) с эмболиями легких (одышка, тахикардия, чувство страха, боль в загрудинной области и др.). Правильный диагноз был поставлен лишь после третьего курса лечения нитрофурантоином, и то самим больным, который сообщил, что он заболевает после приема этого лекарства. У другого больного при легочной сцинтиграфии был подтвержден диагноз «эмболия легких», однако быстрое улучшение, в том числе и самой сцинтиграммы, после прекращения лечения нитрофурантоином направили внимание на точный диагноз. Постановке диагноза может помочь и имеющаяся эозинофилия.

Лечение состоит в отмене соответствующего медикамента и применении симптоматических средств. В тяжелых случаях необходимо применять кортикостероиды, антигистамины и др.

Прогноз аллергических лекарственных пневмоний обычно хороший.

Лекарственные инфекционные пневмонии

Они развиваются при лечении разных заболеваний, в том числе и болезней дыхательной системы (пневмоний и др.), *антибиотиками, кортикостероидами, цитостатическими средствами* и вызываются эндогенной или экзогенной суперинфекцией или сменой первоначального инфекционного агента другим или другими микроорганизмами. Часть инфекционных пневмоний, развившихся в ходе данного медикаментозного лечения, по-видимому, сходна или идентична по механизму возникновения и течению с пневмониями, которые не обусловлены лекарствами и возникают на фоне тяжелых основных заболеваний (аспирационные пневмонии, послеоперационные пневмонии и др.). Нередко трудно сказать, в какой мере данная пневмония обусловлена только лекарствами, или же она является результатом и других лечебных мероприятий. Так, например, при пневмониях, развившихся в послеоперационном периоде, помимо известных механизмов возникновения (ателектаз, аспирация содержимого желудка и др.), можно думать о влиянии и лекарственного лечения. Помимо перечисленных уже медикаментов, следует учитывать и анестетические агенты, некоторые из них, например, как methoxyfluran и циклопропан, значительно угнетают бактерицидную функцию легких, в частности, функцию макрофагов легких. Эта, очень важная для организма функция поддержания стерильности нижних отделов дыхательного тракта подавляется и гипоксией, ацидозом, при почечной недостаточности и, можно думать, что ряд лекарств косвенно, посредством вызванных ими метаболитных нарушений (ацидоз и др.) могут причинить инфекции легкого или по меньшей мере способствовать их возникновению. Разные анестетики вызывают, кроме того, послеоперационный ателектаз, ввиду нарушенного производства та : наз.

поверхностнодействующего агента (сурфактанта). Возбудителями лекарственных инфекционных пневмоний часто бывают микроорганизмы, устойчивые к первоначально применяемым антибиотикам (стафилококки, грамотрицательные бактерии, грибки и др.). При трансплантационных пневмониях (1, 42, 149, 195), наблюдающихся после пересадки почки, сердца и других органов, и иммуносупрессии, вызванной азатиоприном (имуран) и *глюкокортикоидами,* из легких изолировали и Pneumocystis carinii и цитомегальный вирус (195). Согласно более новым данным, однако, чаще всего в таких случаях пневмония была вызвана грамположительными кокками и главным образом пневмококками. Согласно авторам (42), это, вероятно, результат редкого применения ими антибиотиков этими больными перед возникновением пневмонии.

К счастью, лекарственные инфекционные пневмонии, как и соответствующие трахеобронхиты, встречаются реже, чем весьма распространенные, но клинически более легко выраженные лекарственные инфекционные процессы в носоглотке и полости рта, и возникают почти исключительно у лиц с пониженными общими и местными защитными силами. Поражение нижних дыхательных путей и легких при отсутствии предшествующего легочного заболевания может развиваться при наличии обычных для пневмоний признаков, или же картина может быть бедной и бсзсимптомной, например, при продолжителном предшествующем лечении кортикостероидами. Если первичным заболеванием была пневмония, лекарственная инфекционная пневмония (суперинфекция) обычно проявляется возобновлением или ухудшением симптомов — усилением кашля, количества мокроты, которая может стать кровянистой, возобновлением или персистированием лихорадочного состояния, обогащением местных физических и рентгенологических данных, повторным появлением, персистированием или усилением иногда имеющегося лейкоцитоза, ухудшением общего состояния, включительно и развитием шокового состояния (особенно при стафилоккоковых инфекциях). Самым постоянным и наиболее специфическим для легочной суперинфекции симптомом при жизни больного является, однако, увеличение числа нейтрофильных лейкоцитов в мокроте (мазки, окрашивание по Граму). Остальные симптомы могут обусловливаться другими заболеваниями или осложнениями. Иногда развиваются легочные абсцессы, вызванные в основном стафилококками, но им в значительной степени благоприятствовало местное ослабление защитных сил организма — наличие бронхоэктазов, эмфиз мы легкого, инфарктов легкого и др. Абсцессы могут быть и эмболического происхождения. Например, у наркоманов, которые вливают себе героин. Такие абсцессы обычно стафилококкового характера (146). Кроме того, при стафилококковых пневмониях иногда наблюдаются так наз. буллы, при аспергиллеме — образование полостей с круглой тенью с расположенной над ней воздушной полостью в виде серпа, а при других легочных микозах — скоропреходящие и часто меняющиеся инфильтраты.

Диагноз лекарственных инфекционных пневмоний и определение их *этиологии* провести трудно. Диагноз ставят более или менее уверенно после внимательного и более длительного наблюдения за больным и учитыванием всех данных, в том числе и хода заболевания, сопоставляя его с проведенным лечением. Выявление соответствующего возбудителя в мокроте или в мазке из зева важно, но требует очень критической оценки

так как стафилококки, кишечная палочка, кандиды, аспергиллы, геотрихии и плесневые грибки сравнительно часто находятся в полости рта. Для большей достоверности результатов материал предварительно необходимо промыть несколько раз физиологическим раствором, чтобы удалить все оральные микроорганизмы. Кроме того, изолированные микроорганизмы должны быть чистой культурой или почти чистой культурой. Всегда, когда существует возможность, надо проводить и микробиологическое исследование плевральных выпотов, крови, мочи и др. и, по возможности, проводить соответствующие серологические исследования (в динамике). Исследование материала, взятого при бронхоскопии, пункции трахеи и легких, хотя это может дать ценные результаты, на практике используется редко. Кожные и серологические тесты не имеют практического значения для диагноза суперинфекции грибками, стафилококками и кишечными бактериями (49). В практике результаты микробиологического исследования мокроты нередко переоцениваются или объясняются изолированно от клинических данных. Часто, например, диагностируется «монилиаз», ввиду наличия монилий в мокроте больных, леченных антибиотиками, не учитывая того, что они нередко находятся в полости рта, в кишечнике, мокроте и др. у здоровых людей; что при лечении антибиотиками они встречаются еще чаще и в еще большем количестве; что для того, чтобы вызвать такое серьезное заболевание как бронхопульмональный кандидамикоз, необходимо целый ряд других факторов (тяжелые общие заболевания, длительное лечение антибиотиками и др.); что прежде всего должны были бы появиться симптомы со стороны полости рта (соор и др.) и лишь после этого — проявления со стороны бронхов и легких. Также не учитывают и низкую патогенность монилий, как и редкость монилиазов, несмотря на некоторое учащение их в последнее время. Ряд авторов считают необходимым для диагноза бронхопульмонального кандидамикоза выявление по меньшей мере 4 раз подряд обильного роста Candida albicans в культуре мокроты, а также, по возможности, и в бронхиальном аспирате, наличие соответствующих клинических проявлений, исключение другой этиологии, наличие других очагов кандид в организме и положительных гемокультур на кандиды. Даже и тогда диагноз можно считать только вероятным. Подчеркивается, что только обнаружение M и Y форм, микроабсцессов и др. при легочной биопсии дает возможность поставить с уверенностью диагноз бронхиального кандидамикоза (47, 130). Также появление новых инфекционных агентов в мокроте после начала лечения часто принимают за суперинфекцию, когда в сущности имеет место наличие только невинных колоний. Для проведения дифференциального диагноза этих состояний очень важно бактериологические данные сопоставлять с клиническим ходом заболевания. Кроме того, согласно Louria (145), количественный бактериологический анализ мокроты в таких случаях может сыграть очень важную роль.

Дифференциальный диагноз лекарственных инфекционных пневмоний следует проводить с другими пневмониями, включительно и с другими лекарственными пневмониями, с легочными заболеваниями, в том числе и с лекарственно обусловленным туберкулезом, с лекарственной лихорадкой, лихорадкой, вызванной бактериолизом (например, при лечении

брюшного тифа хлорамфениколом), с рецидивом или осложнением основного заболевания (например, эмпиемы при пневмонии), с так наз. лекарственным гриппом (озноб или лихорадка, высокая температура, головная боль, миалгии, кашель, фарингит, светобоязнь, хрипы и др.). Последний наблюдали при лечении альфа-метилдофа (52), этакриновой кислотой (214), хлор- и гидрохлортиазидом (226, 227), гепарином (216), рифампицином (27). Роль медикамента установлена в ряде случаев при воспроизведении синдрома при повторном применении лекарства, например, альфа-метилдофы. Естественно, в таких случаях следует исключить и настоящий грипп, тем более, что иногда (214) в данном месте и в то же самое время грипп был частым явлением.

Лечение следует проводить комплексно, энергично и начинать как можно раньше. Применяемые до тех пор антибиотики отменяют, берут материал на микробиологическое исследование и, не выжидая получения результатов, начинают применение этиотропных лекарств на основании этиологического диагноза, предполагаемого по клинико-эпидемиологическим и по ориентировочным данным, полученным при исследовании мазков мокроты, окрашенных по Граму. Позднее, в зависимости от результатов лечения и микробиологических данных исследования, сопоставленных с ходом заболевания, можно провести те или иные необходимые изменения терапии. Ввиду тяжелого прогноза этих пневмоний и нередко их молниеносного развития выбирают такие антибиотики и их комбинации, которые обладают широким спектром действия и бактерицидным эффектом, чтобы воздействовать на максимально большее число возбудителей, например: гентамицин, канамицин, полусинтетические цефалоспорины (цефалотин, цефалоридин), карбенициллин (пиопен) и др., иногда в сочетании с метициллином, оксациллином и др. При подозрении на пневмонию, вызванную Pneumocystis carinii, немедленно следует провести лечение изетионатом пентамидина (ломидином) суточными дозами 4 мг на кг веса. У больных в очень тяжелом состоянии или при состоянии ухудшения рекомендуют включить в лечение туберкулостатические средства и амфотерацин В. Однако последнее средство токсично, и его ни в коем случае не следует применять только при наличии увеличенного числа кандид в мокроте больного пневмонией. При некоторых лекарственных пневмомикозах можно испытать и некоторые более новые антимикотические средства, прежде всего 5-флуроцитозин (анкотил и др.)

При предшествующем лечении глюкокортикостероидами их не следует отменять сразу, так как существует опасность возникновения относительной недостаточности надпочечников с роковым шоком. Даже если перед этим проводили длительное лечение малыми дозами, дозы глюкокортикостероидов следует повысить и лишь после затихания лекарственной инфекционной пневмонии постепенно уменьшать. Еще позднее, когда основное заболевание позволит, лучше всего отменить лечение кортикостероидами. У больных с пересаженными почками (и другими органами), получавших перед этим огромные дозы глюкокортикостероидов, рекомендуют уменьшить дозу настолько, чтобы конечная доза могла противостоять стрессу, вызванному пневмонией, например, с 200 мг преднизона в течение суток суточную дозу уменьшать до 20—30 мг (42). Эти же авторы временно прекращают и иммуносуппрессивное лечение таких больных.

Особенно важны общие меры: адекватная гидратация, кислород, позиционный дренаж, в случае надобности — аспирация, очистка бронхов, дыхание под положительным давлением и др. Иногда прибегают и к хирургическому лечению, например, при стафилококковой эмпиеме или при микозах (криптококкоз, аспергиллез, мукормикоз, при которых обязательно и лечение амфотерицином B), к переливанию крови, применению гаммаглобулина, кортикостероидов, назначаемых ненадолго.

Прогноз тяжелых лекарственных инфекционных пневмоний нередко неблагоприятен даже и при проведении правилного лечения. Этому способствует в значительной степени и тяжелое основное заболевание. В последнее время, однако, сообщают об очень обнадеживающих результатах, и то у больных с трансплантационными пневмониями после пересадки органов, у которых до сих пор прогноз был очень плохим (42). Авторы редко применяли антибиотики перед появлением пневмонии, а когда она развивалась, проводили раннее и энергичное лечение с временным прекращением приема имурана и понижением дозы глюкокортикоидов.

Профилактика. Антибиотики, кортикостероиды и цитостатические средства нужно применять только при достаточно обоснованных показаниях. При лечении ими необходимо проводить очень тщательное наблюдение за больными в клиническом, гематологическом (для своевременного выявления или предотвращения, например, агранулоцитоза, который может осложниться инфекционной пневмонией), а также и в рентгенологическом и микробиологическом отношении. Регулярное проведение, например, через каждые 2 –4 недели или чаще, бактериологического анализа, в том числе и получение антибиограммы мокроты, крови и др., при длительном лечении этими медикаментами позволит еще в самом начале возникновения лекарственной инфекционной пневмонии ориентироваться, какие из химиотерапевтических средств, по-видимому, не дадут эффекта и какие могут быть полезны и результативны в данный момент. Важной профилактической мерой является также борьба с экзогенной инфекцией.

Лекарственные аспирационные пневмонии

К этой группе пневмоний относят аспирационные пневмонии, например, при медикаментозно обусловленных комах, некоторые пневмонии, обусловленные рентгенологическим исследованием с применением *контрастного вещества* (сульфата бария) при атрезии пищевода, и липоидная пневмония (pneumonia lepoides, oleoma pulmonum и др.). Последняя встречается редко, особенно в настоящее время. Она вызывается попаданием в нижние дыхательные пути капелек масла при длительном лечении каплями для носа, содержащими жидкий парафин или растительные масла, при продолжительном применении жидкого парафина у людей, страдающих запорами, при бронхографии. При бронхографии липйодол может вызвать перибронхиальные изменения, выраженные иногда картиной милиарного рассеивания. Липоидную пневмонию наблюдали и после лимфографии (22). Обычно поражаются средние и нижние доли легких. Макроскопически ткань уплотнена под формой отдельных узлов или более диффузно. Узлы желтоватого цвета и при разрезе поверхность их жирная. Гистологически обнаруживают наличие фиброзной ткани и макрофаг, содержащих капельки жира.

Жалобы и объективные признаки при этих пневмониях очень разнообразны (от легкого бронхита до тяжелой пневмонии с повышенной температурой, продуктивным кашлем, одышкой, кровохарканьем). Чаще заболевание начинается постепенно и

имеет хроническое течение, сопровождаясь кашлем, потерей веса, ночными потами при нормальной или слегка повышенной температуре. У одной части больных жалобы отсутствуют (несмотря на наличие обширных теней на рентгенограмме), и заболевание обнаруживают лишь при вскрытии. Физические признаки разнообразны и нехарактерны. Рентгенологически устанавливают перибронхиальные инфильтраты, диффузные лобарные затемнения, отдельные или рассеянные очаговые тени, в виде полосок в нижних долях легких. Иногда можно обнаружить и распад в инфильтрате. Картина крови нормальная, за исключением острой формы, когда можно выявить лейкоцитоз.

Наступающие после бронхографии липоидные пневмонии протекают остро. Они наблюдались после бронхографии, при которой применяли масляную суспензию пропилйодона и др. Altman и соавт. описывают случай липоидной пневмонии после лимфографии, когда рассасывание наступило также быстро — через 14 дней. В других случаях, однако, в частности при применении липйодола, йодипина, контрастное вещество задерживается в легких в течение месяцев и годов и вызывает развитие гранулем типа инородного тела и ограниченные пневмофиброзы[1] (88). Для постановки диагноза липоидной пневмонии очень важны анамнез (употребление жидкого парафина, масляных капель и мазей для носа и др.), обнаружение в мокроте крупных макрофагов, содержащих масляные капли, и иногда биопсия легких.

Дифференциальный диагноз проводят с раком легких, туберкулезом, пневмосклерозом, бронхопневмониями, саркоидозом, микозами и др.

Лечение состоит в прекращении приема жидкого парафина и других подобных ему средств, в назначении симптоматических лекарств, а при вторичной бактериальной инфекции — сульфаниламидов и антибиотиков. При наличии крупных отдельных узлов иногда необходимо хирургическое лечение — резекция легких. При своевременной отмене «повинных в заболевании» препаратов обычно дальнейшее развитие заболевания прекращается. Прогноз в таких случаях хороший.

Профилактика. Избегать назначения соответствующих, содержащих растительные масла и жидк парафин препаратов, особенно детям раннего возраста, больным в состоянии к др. При атрезии пищевода не проводить рентгенологического исследования м бария, так как он попадает в дыхательные пути, раздражает их и вызывает е воспалительные процессы. В таких случаях для исследования лучше использо . 1—2 мл липйодола или другого препарата йода (1).

Лекарственные гранулематозы легких

Pepys и соавт. и Mahon и соавт. наблюдали, что у больных несахарным диабетом, которых лечили нюханием порошка из высушенной задней доли гипофиза свиньи или крупного рогатого скота, могут развиться бронхиальная астма и немедленные реакции при кожных тестах, для проведения которых пользуются порошком гипофиза. В сыворотке таких лиц обнаруживают преципитины, способные реагировать как с антигенами гомо- и гетерологного гипофиза, так и с гетерологными белками сыворотки (которые являются компонентами порошка гипофиза). Помимо астмы, в таких случаях наблюдались зуд и милиарная инфильтрация легких. Последнюю обнаружили у 2 больных с наличием преципитинов в крови. Астма и зуд (у одного из них) появились через 5, соотв. 9 лет после начала лечения. Клинические, рентгенологические и иммунологические проявления подобны симптомам при «фермерском легком», «легком птичников» и другим заболеваниям. (После ингаляции синтетического Lysine vasopressine также появляются аллергические проявления — астма, зуд, ринит с преобладанием эозинофильных лейкоцитов в водянистом секрете).

---

[1]Бронхопневмония после бронхографии наблюдалась и при применении водорастворимых контрастных препаратов, например, йопидона (гидраста). Гистологически устанавливается воспалительная реакция с включением кристаллов контрастного вещества в бронхи и альвеолы (136, 160, 164).

По мнению авторов, вдыхаемые микробные животного происхождения (гипофизарные) и птичьи антигены являются мощными стимулами появления преципитинов у человека и, вероятно, эти антитела с аны с наблюдаемыми изменениями в легких, как и с местными и общими реакциями (повышенная температура, отсутствие аппетита и др.) организма (151, 181, 261).

Гранулемы в легких как реакция против инородного тела наблюдались и при эмболии легких, вызванных волокнами хлопка, попадающими в ток крови при внутривенных вливаниях растворов, в которых находились частицы волокон хлопка, вероятно попавшие от марли, использованной при фильтрации раствора, или от ватного тампона, которым закупоривали склянки (20). В таких случаях устанавливали не инфаркты, а только гранулемы легких. Такие «ватные» эмболии были обнаружены после селективной артериографии и в почках (с образованием инфарктов), и в мозге (20). А у героиноманов на вскрытии устанавливают наличие многочисленных тальковых гранулем в легких, а при рентгенологическом исследовании — увеличение хилусных лимфатических узлов. В таких случаях нередко налицо и генерализованная лимфаденопатия (277).

Метотрексатная пневмопатия (гранулематозный пневмонит, пневмония). В 1968 году были описаны (50) 7 случаев с легочными осложнениями во время интермиттентно поддерживаемого лечения метотрексатом у больных острым лимфобластным лейкозом. В последние годы были описаны еще 40 случаев такого осложнения главным эбразом у детей (19, 191, 196). При современном лечении лейкозов можно ожидать учащения подобных случаев. Характер этого необычного и не встречаемого до сих пор осложнения, как и связь его с метотрексатом еще не выяснены полностью. Считают невероятной возможность наличия лейкемических инфильтратов и кровоизлияний в легкие. Преобладает мнение, что это аллергическая реакция. В пользу этого говорят частота, хотя и легкой формы, эозинофилии, эффект кортикостероидного лечения, данные гистологического исследования. Чаще всего обнаруживают инфекционные агенты, возможные возбудители заболевания. У отдельных больных выделены такие агенты из легких (Pneumocystis carinii) или же у них имелись серологические данные на инфекционный процесс (19, 50), так что не исключена возможность, что эти случаи не однородны.

У небольшого числа умерших и подверженных биопсии больных устанавливали интраальвеолярную и интерстициальную гранулематозную реакцию с легким хроническим периваскулитом, напоминающим «фермерское легкое» и «болезнь голубеводов» и хроническую эозинофильную пневмонию. В отличие от последней, однако, эозинофилия в этом случае не является преобладающим элементом. Гранулемы состоят из эпителоидных клеток, многоядерных гигантских клеток и небольшого числа, расположенных местами, эозинофильных клеток. Казеификации не наблюдают.

Заболевание начинается через разные сроки времени после начала лечения метотрексатом (12—196 дней). Иногда ему предшествует появление небольшой язвочки в полости рта и преходящая легкая эозинофилия. Пневмопатии протекают с повышенной температурой (38—40° С), адинамией, сухим кашлем, одышкой, гипотензией. Одышка нередко очень

тяжелая, с учащением дыхания, цианозом, тяжелой гипоксемией. Общее состояние может быть очень тяжелым («критическим» оно было у 6 из семи больных, описанных Clarysse и соавт.), но нет данных на рецидив лейкоза. При физическом исследовании устанавливают двусторонне у основания легких данные на инфильтрат — бронхиальное дыхание, крепитации, без явлений бронхоспазма. Рентгенологически обнаруживают обширные двусторонние пятнистые тени местами с тенденцией к слиянию. Инфильтраты преобладают у основания легких, имеют интерстициальную локализацию и прогрессирующий характер. Плеврального выпота не обнаруживают. У отдельных больных находили прогрессирующую кардиомегалию, значение которой не выяснено.

Острая фаза заболевания длится 10—40 дней, независимо от отмены или продолжения лечения метотрексатом. Иногда болезнь проходит как повторяющиеся эпизоды катара верхних дыхательных путей, после чего наступает хронический ход пневмопатий, например, в течение года, с кашлем, влажными хрипами и легочными инфильтратами.

Количество лейкоцитов может быть нормальным или пониженным. Эозинофилия наблюдается часто, но в абсолютных цифрах она выражена слабо.

Лечение. Назначают глюкокортикоиды. Некоторые авторы применяют фолиновую кислоту как антагониста мототрексата в дозе 12 мг в сутки (ребенку 6 лет). Многих лечили антабиотиками, но и у нелеченных ими исход болезни благоприятен. Метотрексат отменяли, но не у всех больных. Для профилактики осложнений очень важно своевременно рано обнаружить други побочные явления метотрексата и, в частности, язвы на щечной поверхности слизистой полости рта.

Прогноз обычно благоприятен, но некоторые больные погибают.

Лекарственные хронические пневмонии и пневмосклероз

Это сравнительно мало изученные лекарственные осложнения. Наиболее известны среди них пневмосклерозы, связанные с длительным лечением гипертоников *ганглиоблокаторами* (гексаметоний, мекамиламин). *Патогенез* заболеваний неясен. Вероятнее всего имеет место повышенная проницаемость капилляров и излияние богатого белками экссудата в альвеолы, который затем организуется (8), и наступает альвеольно-капиллярная блокада. Заболевание начинается через 1—12 месяцев после начала лечения ганглиоблокаторами и сопровождается учащением дыхания, повышением температуры, двусторонними пятнистыми или полосчатыми тенями, устанавливаемыми при рентгеноскопии (они могут симулировать туберкулез). *Гистологически* устанавливают легочный фиброз, фиброзный пневмонит, или организованный отек легких (177). Очевидно, эти различия соответствуют разным стадиям (и формам?) процесса. Иногда картина сходна с картиной при синдроме Гаммона—Риша.

При *бусульфановом пневмосклерозе,* который наступает через несколько месяцев — до нескольких лет после начала применения бусульфана, вероятнее всего имеет место сверхчувствительность к медикаменту, подобная таковой и гексаметонию (141, 177). Oliner и соавт. подчеркивают сходство структур бусульфана (миле-

ран, лейкосулфан) и гексаметония — соединений с прямой симметрично метилированной цепью — и допускают, что у увствительных людей такие соединения могут вызывать пневмосклероз. Бусульфановый пневмосклероз протекает с сухим или влажным кашлем, повышенной (обычно субфебрильной) температурой, слабостью, потерей веса, крепитациями у основания легких. В начале они могут быть односторонними, позднее прослушиваются и у основания другого легкого, а затем становятся диффузными. Рентгенологическими исследованиями устанавливают наличие двусторонних пятнистых теней, напоминающих воспалительный процесс или милиарный туберкулез. Нужно отметить отсутствие цианоза, барабанные пальцы, лейкоцитоз. Иногда налицо и некоторые проявления (изменения на коже и др.), напоминающие аддисонову болезнь, однако это сходство только поверхностное (141). *Лечение* разными антибиотиками остается без эффекта.

Гистологическая картина подобная пневмонии, вызванной гексамтонием — интерстициальный или преимущественно интерстициальный фиброз с воспалительным экссудатом из лимфо- и плазмоцитов, без гранулем. Наблюдали также и пролиферативный эндартериит в легочных артериях, полиморфизм альвеолярных клеток и бронхиального эпителия и даже бронхиолярный рак (266, 283). Функционально и здесь имеет место алвеольно-капиллярная блокада.

Подобные состояния наблюдались и после длительного лечения (до 6 лет) нитрофурантоином (орафуран, фурадантин — 203, 111, 275 и др.). Связь их с медикаментами, хотя и не доказана окончательно, считается весьма вероятной. Считают, что процесс, как и острая нитрофурантоиновая плевропульмональная реакция (см. Аллергические пневмонии), может обуславливаться иммунным ответом типа III (феномен Артюса) и что продолжительная иммунная реакция, в результате длительного лечения нитрофурантоином, может привести к развитию склероза (206). При биопсии легкого или на секции устанавливают наличие хронического диффузного неспецифического процесса. Интерстициальная ткань легкого инфильтрирована воспалительными мононуклеарными клетками, а в альвеолах содержится эксудат, составленный из мононуклеарных клеток. Кроме того, имеются участки обширного фиброзирования, регенерации и нормальной легочной ткани. В отличие от наиболее частой острой формы легочной аллергической реакции на лечение нитрофурантоином в этих случаях заболевание начинается постепенно и протекает подостро или хронически, обычно афебрильно, иногда с субфебрильной температурой. Появляется сухой кашель и постепенно прогрессирующая одышка с ортопноэ и цианозом, достигающим иногда большой интенсивности. При осмотре устанавливают следующие физические данные: рассеянные двусторонне, обычно у основания легких, звонкие хрипы, ослабленное дыхание, или же находка бывает отрицательной. Рентгенологически обнаруживают обширные двусторонние интерстициальные инфильтраты, главным образом у оснований, иногда плевральные сращения (58, 224). В некоторых случаях инфильтраты распространяются веерообразно от корней легких к периферии (224). Отсутствуют лейкоцитоз и эозинофилия, РОЭ может быть ускоренной. Сывороточная лактатдегидрогеназа может быть повышенной, как доказательство активного интерстициального легочного процесса, по мнению

De Remee (63). После отмены лечения нитрофурантоином и проведения лечения кортикостероидами наступает значительное улучшение и стойкое излечение. Только в отдельных случаях необходимо проводить долгое время лечение кортикостероидами, несмотря на отмену нитрофурантоина. Описан и смертельный исход болезни (206).

При *лечении* мигрени метисергидом (дезерил, сансерт) наблюдался также плевролегочный фиброз. Этот процесс может охватить средостение и ряд других тканей и особенно часто поражает забрюшинное пространство. Симптомами со стороны дыхательных органов являются: боли в грудной клетке, одышка, плевральное трение, плевральный выпот и повышение температуры. На ренгенографии обнаруживают опухолеподобные узлы в задних частях грудной клетки, которые при операции оказываются участками воспалительного и фиброзирующего процесса в грудной стенке, плевре и легком. Такие изменения обычно развиваются при применении более высоких доз метисергида в течение долгих сроков времени. Вообще процесс обычно регрессирует после отмены этого медикамента. Для профилактики рекомендуется при лечении метисергидом назначать его в малых дозах и непрерывно наблюдать за больным в клинических условиях (257, 270, 278, 286 и др.).

Пневмосклероз наблюдается и в связи с лечением фенитоином (дифенилгидантоин), после бронхографии, проводимой с применением маслянистых средств, после лучелечения (^{60}Co, рентгеновыми лучами), при лечении кислородом, при продолжительном введении препаратов задней доли гипофиза (4), а в последнее время и при применении противоопухолевого антибиотика — блеомицина (36, 51, 131). Блеомициновая пневмопатия, по существующим данным, имеет тяжелое течение и дает высокую смертность. Ввиду этого необходимо очень внимательно определять показания для лечения этим антибиотиком, а за больными (особенно за функцией их легких) проводить тщательное наблюдение (259, 282, 284 и др.).

При постановке диагноза очень важно иметь в виду и возможность лекарственного пневмосклероза, особенно при наличии синдрома Гаммона—Риша.

Дифференциальный диагноз следует проводить с другими пневмосклерозами, туберкулезом легких, в том числе и милиарным (двусторонние крепитации являются важным симптомом бусульфанового пневмосклероза и необычны для милиарного туберкулеза), бронхиолитом, микозами с легочными явлениями основного заболевания, например, лейкемическими инфильтратами, коллагенозами, саркоидозом и др. Решающими для диагноза моментами являются — улучшение состояния после отмены соответствующего медикамента и ухудшение его после повторного применения этого лекарства. Последнее, однако, наблюдается не всегда.

Лечение состоит в отмене соответствующего препарата и назначении глюкокортикоидов и симптоматических средств. Стероиды, например преднизон, по 50—100 мг в сутки в течение нескольких месяцев дают хорошие результаты. В других случаях, однако, эффект неудовлетворителен.

Прогноз серьезный. Смертельность в ряде случаев высокая.

Лекарственный туберкулез легких

Он развивается после длительного лечения глюкокортикоидами, особенно у больных ревматоидным артритом и люповисцеритом в связи с пониженными реакциями со стороны клеток и соединительной ткани, необходимых для осумкования и инактивирования старых туберкулезных очагов. Под влиянием стероидного лечения вполне неактивные до того времени очаги могут активироваться и вызвать массивное интраканаликулярное или гематогенное рассеивание (легочный, менингеальный и генерализованный милиарный туберкулез), а существующий нестабилизированный туберкулез может ухудшиться. Все же частота этого осложнения небольшая (154). Интересно, что туберкулез не описывают как осложнение лечения цитостатическими препаратами. При нем особо подчеркивается частота микозов (29, 160).

Активирование туберкулезного процесса нередко, даже когда развивается милиарный туберкулез и туберкулезный менингит, сопровождается очень слабо выраженными общими и местными проявлениями, и часто диагноз ставят лишь на вскрытии. Такие случаи наблюдались нами и другими авторами (9, 267 и др.). При сильно выраженной диссиминации наличие легочного рассеивания можно заподозрить иногда на основании сильного кашля, обильной мокроты или рентгенологических данных. При каждом более длительном лечении кортикостероидами необходимо собрать очень точный анамнез о перенесенном туберкулезе и провести рентгенографию перед началом лечения. Во время *лечения* необходимо очень внимательно наблюдать в этом отношении за больными — делать рентгенографии каждые 1—3 мес., часто исследовать мокроту на наличие туберкулезной палочки, особенно при наличии старых туберкулезных очагов. В последнем случае некоторые авторы применяют ГИНК по 6—8 мг/кг веса в сутки с профилактической целью во время всего лечения стероидами и еще 14 дней после его прекращения. Проведение *дифференциального диагноза* с легочными проявлениями основного заболевания (коллагенозом и др.), а также и с другими пневмопатиями, может быть очень трудным, но при тщательном клиническом наблюдении, периодических и качественных рентгенографиях и томографиях (при необходимости) легких и при соответствующих лабораторных исследованиях — это возможно осуществить. Особенно важным признаком, по нашему мнению, является тот факт, что состояние больного не улучшается, а даже ухудшается, несмотря на увеличение дозы глюкокортикоидов, назначаемой вследствие того, что это ухудшение считают выражением «вспышки» основного заболевания. Естественно, мы не можем рекомендовать такой подход, так как при наличии лекарственного туберкулеза или других инфекционных осложнений вследствие лечения кортикостероидами он может вызвать серьезные осложнения. Но, так как на практике такой подход все еще имеет место, следовало бы в таком случае использовать это положение в дифференциальнодиагностическом отношении. При достаточно обоснованном подозрении на наличие лекарственного легочного (и другого) туберкулеза, необходимо проводить комбинированное достаточно энергичное лечение, например, препаратом ГИНК, стрептомицином, рифампицином и, возможно, этамбутолом, а дозу кортикостероидов необходимо снизить максимально. *Прогноз* вызванного кор-

тикоистероидами туберкулеза серьезный, так как он нередко проходит в тяжелой форме, ввиду пониженных защитных реакций организма, а, с другой стороны, его диагностируют поздно или вообще не диагностируют. При своевременной постановке *диагноза* и лечении прогноз гораздо лучше. Наиболее важной профилактической мерой являются максимальное сужение показания к лечению кортикостероидами, особенно продолжительное лечение, установление минимальной эффективной дозы и направленность внимания врача на возможное появление этого лекарственного осложнения.

Лекарственные плевриты

Они обычно не встречаются самостоятельно, а как реакция со стороны плевры при лекарственной аллергической (особенно часто при нитрофурантоиновой пневмонии — у $^1/_4$—$^1/_3$ больных) (271, стр. 526, 279) или инфекционной пневмонии, при лекарственных пневмосклерозах, при медикаментозно обусловленном синдроме Стивенса—Джонсона (по 286, стр. 509) или как проявление медикаментозного коллагеноза. Так, например, при люповисцерите, вызванном прокаинамидом, плеврит устанавливают приблизительно у 50—70% больных (104, 208, 219), и нередко заболевание начинается плевральной болью (104). Плеврит наблюдали и при LE-синдроме, развившемся при лечении другими медикаментами — гидралазином, ГИНК, гидантоинами, триметадином, сульфаниламидами и др. Лекарственный плеврит обнаруживают, хотя и редко, и как аллергическую реакцию без аллергической пневмонии. Так, Schaenmether и Silber описывают случай, когда у мужчины 50 лет при лечении парентеральным введением пенициллина развились лихорадка, перикардит, миокардит, плеврит, крапивница, лейкоцитоз (26950 в мм^3) и эозинофилия (25—94%). Neuwirth и соавт. описывают острый синдром Мейгса у женщины 24 лет, развившийся вскоре после стимуляции яичников фолликулостимулирующим гормоном человека. Наступило быстрое увеличение яичников, развился асцит и появился плевральный выпот. В последнее время описываются случаи серозно-фибринозного и адгезивного плеврита при лечении м е т и с е р г и д о м (д е з е р и л Sansert и др.) больных мигренью. После прекращения лечения происходит быстрая резорбция выпота и остаются минимальные остаточные плевральные спайки (106). (См. и Метисергидный пневмосклероз). Иногда развивается и лекарственная эмпиема вследствие эндогенной или экзогенной суперинфекций, или же смены инфекционного агента. Она вызывается стафилококками, Bac. pyocyaneum и др. и появляется при общем (вследст не кахексии, лечения кортикостероидами и др.) и местном понижении защитных сил организма (бронхоэктазы и др.) и главным образом под влиянием лечения антибиотиками широкого спектра действия и соответствующих манипуляций (плевральный прокол и др.)[1].

Клинические симптомы лекарственного плеврита подобны признакам при плевритах нелекарственного происхождения. Чаще всего выпот

[1] Среди плевральных выпотов следует упомянуть гемоторакс при лечении гепарином, который может окончиться смертью (162), и гемоторакс при применении других антикоагулянтов. Повреждение плевры, и в том числе и скопление плеврального выпота, наблюдается часто и при радиационном пневмоните и пневмосклерозе после облучения легких рентгеновыми лучами (по 286, стр. 512).

бывает небольшим и после отмены соответствующего медикамента обычно быстро рассасывается. Иногда поражаются междолевые плевры. В литературе данные относительно вида выпота очень бедны. Наверно чаще всего имеет место серозно-фибринозный плеврит и реже эмпиема. При аллергических лекарственных пневмониях с эозинофилией крови в плевральном выпоте обнаруживают обилие эозинофильных лейкоцитов. Следует отметить, что плевра принимает больше участия (плеврит или только плевральная боль) (278, стр. 448) в лекарственном и, в частности, в прокаинамидом обусловленном LE-синдроме, и то чаще (71% по сравнению с 45% при нелекарственном синдроме), ранее и больше доминирует в клинической картине, чем при нелекарственной красной волчанке. Все это, наряду с еще более частыми проявлениями со стороны суставов, с редким участием почек в процессе, с поражением лиц более пожилого возраста и почти одинаково часто — лиц обоего пола, должно быть руководящим началом при постановке правильного этиологического диагноза лекарственного LE-синдрома.

Лечение состоит в прекращении применения соответствующего медикамента, в назначении в случае надобности кортикостероидов (когда причинная связь с данным лекарством невыяснена и при продолжении лечения им, эффект кортикостероидов частичен). При эмпиеме применяются антибиотики в зависимости от возбудителя и антибиотикограммы, плевральные проколы и промывания и, если необходимо, хирургическое вмешательство. При плевральном выпоте и пневмонии после рентгеновского лечения, например, рака молочной железы и др., некоторыми авторами рекомендуется назначение глюкокортикоидов (286, стр. 512).

Лекарственный отек легких

Среди медикаментов, которые могут обусловить развитие легочного отека, следует упомянуть **аспирин**, **фенилбутазон** (**бутадион**, **бутазолидин** и др.), **иргапирин** (**бутапирин** и др.), **томанол**, *ртутные диуретики*, **ДОКА**, **пенициллин**, *рентгеновские контрастные вещества* и др.

Патогенез этого отека, по-видимому, различен. Нередко отек легких является выражением какого-нибудь из основных действий данного препарата. Так, например, фенилбутазон часто вызывает задержку соли и воды в организме и появление отека ног, а иногда и гипертензию или отек легких. ДОКА также вызывает задержку поваренной соли и воды, гиперволемию, гипертензию, отеки, в том числе и легочный. У одного из наших больных, у которого во время лечения тяжелой формы аддисоновой болезни в стадии приступа применяли ДОКА, кортизон и хлористый натрий развилась легкая артериальная гипертензия с проявлениями легочного застоя (кардиальная астма) и умеренная водянка; мы считаем, что в генезе этого отека легких играет роль и сердечная недостаточность. Лекарства, обладающие вазопрессорным эффектом, также могут вызывать отек легких вследствие обусловленного ими повышения сопротивления периферических сосудов и вторичной слабости левого желудочка сердца (263). Кардиотоксическим действием объясняется отек легких при лечении острых лейкозов антибиотиком рубидомицином (дауномицин). Почти в 10% случаев у леченных наступает смерть вследствие дегенерации мио-

карда — развиваются тахикардия без предшествующих ЭКГ-изменений и внезапная сердечная слабость со смертельным отеком легких. Осложнение связано с общей дозой антибиотика (137). Аспирин и салицилаты у детей с кардиопатиями и уменьшенными резервами сердца также могут привести к развитию фатального отека легких, что объясняется невозможностью сердца справиться с внезапной гиперволемией. Она вызвана быстрым поступлением в кровоток большого количества жидкости из суставов и околосуставных тканей в результате антифлогистического действия салицилатов. В таких случаях рекомендуется осторожная и постепенная дозировка медикамента (239). Чрезмерно обильные внутривенные вливания разных растворов и крови также могут вызвать отек легких (78). Гиперволемия в таких случаях, особенно при нарушении функций почек и сердца, повышает давление в легочных капиллярах и вызывает отек легких. Существует мнение, что на практике чаще всего нагрузка жидкостями только раскрывает наличие латентного отека легких (280). Это не отменяет обязанности врача контролировать количество, вид и скорость вливания жидкостей, что следует иметь в виду с учетом потребностей организма и состояния прежде всего сердечно-сосудистой системы и почки. Кроме клинического наблюдения, особенно ценные сведения в этом отношении может дать прослеживание часового диуреза, веса больного, гематокрита и центрального венозного давления. С другой стороны, чрезмерный страх, вызываемый опасностью появления отека легких (и гипергидратации вообще), не должен приводить к снижению введения необходимых инфузионных растворов, как это все еще наблюдается очень часто. Легочный отек после переливания крови, однако, может быть и аллергического происхождения (249).

Отек легких обнаруживают на вскрытии зачастую и у неожиданно умерших людей, которые лечились чаще всего долгое время производными фенотиазина (главным образом хлорпромазином), и то иногда очень высокими дозами (95, 96). Допускается наличие связи между смертью и обширными отложениями меланина в органах. В альвеолярных фагоцитах в легких, как и во многих внутренних органах и коже, обнаруживают меланин, и в результате отложения его в органах могут развиться функциональные нарушения. По нашему мнению, так как в таких случаях часто наблюдаются острая сердечная недостаточность и отек легких, прежде всего следует думать о кардиогенном отеке, вызванном отложением пигмента в сердце. Известно, например, что отложение гемосидерина или амилоида в сердце вызывает сердечную слабость и аритмии, а фенотиазины также могут вызвать абнормные изменения ЭКГ (24). В пользу этого говорит ряд других данных о кардиотоксичности и других фенотиазинов, например, тиоридазина (мелерил) и др., применяемых длительное время в высоких дозах (21, 64, 125, 138), как и наблюдающиеся аритмии и ЭКГ-изменения, иногда симулирующие инфаркт миокарда (32, 194) при отравлениях имипрамином (психофорин, тофранил) и амитриптилином (элавил, ларoксил и др.).

В других случаях, например, при лечении пенициллином, гидрохлоротиазидом (дегидратин-нео, эзидрекс) (229), *ртутными диуретиками* (11), дифенгидрамином (димедрол, бенадрил), при *применении контрастных веществ*

для рентгенографии, вводимых внутривенно, и др., отек легких имеет аллергическое происхождение и может быть одним из симптомов тяжелых медикаментозных аллергических реакций, наряду с повышенной температурой, кожными изменениями и изменениями со стороны крови, астмой, возбуждением центральной нервной системы и др. (103, 220, 238). Иногда отек легких сопровождает лекарственные пневмонии. В таком случае он, может быть, обусловлен разными причинами, сочетающимися между собой (инфекционная пневмония с возможными токсико-аллергическими изменениями сосудов, сердечной слабостью и др.). Согласно некоторым авторам (61, 84, 171, 175, 209), острая аллергическая плевропульмональная реакция при лечении нитрофурантоином (см. Аллергическая пневмония) представляет собой некардиальный легочный отек. Это мнение еще недостаточно обосновано. Отек легких развивается и при многих других медикаментозных и иного рода отравлениях (*барбитуратами,* адреналином, при ингаляции *раздражающих газов,* O_2 в высоких концентрациях в течение долгого времени и др.), а также и у наркоманов (морфин, героин, метадон). *Патогенез* последнего еще не выяснен. Считают, что имеет место аллергическая реакция, но допускают, что и гипоксия, и некоторые другие моменты могут сыграть важную роль в его возникновении (128, 230). Механизм возникновения редко наблюдаемого отека легких после лимфографии (при предшествующем облучении рентгеновыми лучами легких) не ясен. Допускают, что отек связан с тем, что в таких условиях ретикулоэндотелиальная система не может вывести попавшее в легкие масло. Лечение некардиогенного шока вазопрессорами, искусственной вентиляцией с применением насыщенных кислородом газовых смесей под положительным давлением, вливаниями чрезмерных количеств жидкостей, считают виновным фактором в возникновении так наз. шокового легкого (ригидное легкое, легкое при искусственном аппаратном дыхании и др.), при котором также налицо отек легких (лезионный и первоначально интерстициальный, а позднее и интраальвеолярный). Позднее к этому присоединяются воспалительные и фиброзирующие процессы, нередко приводящие к смерти.

В *клинической картине* преобладают симптомы отека легких, иногда аллергические проявления со стороны других органов и симптомы, характерные для соответствующего медикамента (например, миоз у наркоманов). У последних, несмотря на наличие отека легких, тахипноэ может отсутствовать, а налицо, наоборот, брадипноэ или апноэ. Отек у таких лиц может возникнуть и позднее после отзвучания других симптомов передозировки наркотика (230). Иногда отек легких, несмотря на сильно выраженные рентгенологические изменения, проходит клинически без симптомов (249). В других случаях героиноманы погибают вследствие молниеносного отека легких за несколько секунд, и отравленного находят мертвым «с иглой в вене и пеной на губах» (280).

Лечение лекарственного отека легких состоит в отмене соответствующего медикамента, назначении кровопускания, строфантина и быстродействующих диуретиков, например, фуросемида (фурантрил, фруземид, лазикс) внутривенно, морфина, глюкозы 40—60% внутривенно, отсасывании секретов, применении O_2. В случае надобности проводится интубация и вентиляция легких респираторами. При аллергическом и токси-

ческом отеке (азотные газы и др.) немедленно применяют адреналин, гидрокортизон или другие кортикостероиды внутривенно, аминофиллин (эуфиллин и др.). При токсическом отеке применяют и антибиотики, и глюконат кальция 20% в дозе 40 мл внутривенно, при надобности многократно. Глюкокортикоиды и кальций (по 20 мл) применяют в таких случаях внутривенно и с профилактической целью перед развитием отека легких. В случае надобности их вводят через каждые 1—2 часа. Кроме того, пострадавшим необходимо обеспечить абсолютный покой и временно прекратить или сильно ограничить прием жидкостей.

При отеке легких у наркоманов назначается ежедневное введение внутривенно достаточных доз налорфина или других препаратов того же действия.

Лекарственные легочные эмболии и тромбозы

Ряд медикаментов и лечебно-диагностических манипуляций (длительные внутривенные вливания и др.) поражают вены и создают условия для их тромбоза и легочных эмболий. С другой стороны, учитывая большую частоту тромбоэмболий при разных заболеваниях и операциях, можно прийти к выводу, что, по-видимому, тромбоэмболическая роль данного медикамента во многих случаях только вспомагательная; нередко ее вообще трудно доказать или отбросить. Такое положение лучше иллюстрируется современными пероральными *противозачаточными средствами* — производными прогестерона и 19-норстероидами с прибавлением небольших количеств эстрогенов. Возможная связь между тромбозами и этими лекарствами была предположена еще в 1961 г., когда наблюдались смертельные эмболии легких у двух молодых женщин, принимавших эновид (норетинодрел+местранол), и после сообщения Jordan о 40-летней медицинской сестре, леченной этим же препаратом по поводу рецидивирующего эндометриоза, у которой развились эмболии легких (с инфарктами в легких), происходящие, вероятно, от латентных тромбоз вен нижних конечностей или таза. Как считает этот автор, вероятно они были обусловлены провоцированным обезвоживанием организма вследствие рвот, вызванных медикаментом. Уже известно около 1000 подобных случаев, однако, несмотря на ногочисленные исследования, вопрос все еще остается спорным. По мнению многих авторов (23, 68, 114, 101, 157, 163, 174, 193, 211, 243, 245, 246, 247, 253), опасность развития тромбоз глубоких вен и эмболий легких (а также и тромбоз мозга) значительно выше при применении противозачаточных средств. С другой стороны, на основании проспективных исследований, охвативших большое число женщин, их роль отвергается (25, 45, 73, 74). Следует упомянуть также о данных частоты послеоперационных эмболий легких у женщин. Согласно Krauss и Breitner (132), они встречаются даже реже и в более легкой форме у женщин, употребляющих противозачаточные средства. Также противоречивы данные относительно влияния пероральных противозачаточных средств на свертываемость крови (34, 39, 77, 79, 183, 186, 188, 223, 235 и др.).

Другие лекарства, которые, как предполагают, могут вызывать тромбоэмболии легких, это кортикостероиды, АКТГ, *диуретики, контрастные масляные вещества* и др. Особенно подчеркивается значение

АКТГ и глюкокортикоидов. Значительный интерес представляют сообщенные в последнее время случаи тромбоза легочной артерии у детей с нефротическим синдромом, леченных преднизоном и *диуретическими средствами* (хлортиазид, спиронолактон). Речь идет об обширных тромбозах артерии или ее главных ветвей, приводящих к смерти (93, 142, 233). При лечении кортикостероидами описаны также жировые эмболии почек, легких, мозга и др. При применении больших доз развивается стеатоз печени, являющийся источником жировых эмболий. Они могут симулировать пневмонит, нефрит, энцефалопатию (105, 121). Эмболии легких и других органов при лечении хинидином по поводу мерцания предсердий встречаются не часто. В отличие от прошлого, когда считали, что эмболии наступают при восстановлении синусового ритма под влиянием лечения хинидином и вызываются ставшими уже эффективными сокращениями предсердий, теперь считают, что восстановление синусового ритма может понизить опасность возникновения эмболий. Развитие тромботических процессов приписывают и за счет препаратов фенотиазина. Согласно Meyler (160), частота тромбоз при лечении хлорпромазином (хлоразин, ларгактил и др.) в 8 раз больше, чем при лечении другими лекарствами. Подчеркивается частота эмболий легких у психически больных, и это связывают с повышенным применением психофармакологических препаратов, однако, подчеркивают, что медикаменты вызывают тромбозы, по всей вероятности, отчасти и из-за неподвижного образа жизни этих больных (41). Не следует забывать и то, что внезапное прекращение применения *антикоагулянтов,* особенно гепарина, или введение витамина К во время лечения кумаринами также повышает опасность появления тромбоз и эмболий (41).

Патогенез лекарственных легочных тромбозов и эмболий различен и зависит в значительной степени от медикамента — в общем, во многих случаях они являются результатом его основного фармакологического действия. Так тромбоэмболический эффект *диуретиков* (хлоротиазид, этакриновая кислота?, *ртутные диуретические препараты*) объясняют их обезвоживающим действием. Изменения объема крови, особенно при быстром обезвоживании, повышают склонность к тромбозам, которые могут вызвать опасные, включительно и смертельные, эмболии легких в тот момент, когда состояние больных уже улучшено. Значение имеют, однако, у сердечных больных и некоторые изменения факторов свертывания крови (повышение концентрации проакселерина, фибриногена, фактора VIII и др.) и часто наблюдающийся у них атеросклероз, который может активировать агглютинирующий тромбоциты фактор.

Тромбоэмболический эффект противозачаточных средств и глюкокортикоидов отдают за счет изменений факторов свертывания крови, тонуса венозной стенки, групп крови (276) и др. Согласно Rosenberg (202), тромбоэмболии вызываются мощным эстрогенным эффектом этих средств (например, норэтинодрела, который трансформируется в организме человека в эстроген), в результате чего повышается уровень гидрокортизона в крови, включительно и свободного, биологически активного гидрокортизона. Он в свою очередь вызывает васкулиты, повышение свертываемости крови и тромбозы у людей, склонных к ним. Новые данные (258)

указывают на конституциональную предрасположенность к тромбозам женщин, у которых при применении этих средств наступают флеботромбозы. Ставится даже вопрос о том, нет ли опасности возникновения у них флеботромбоза даже и без применения этих противозачаточных средств. С другой стороны, возникновение тромбозов считают следствием действия эстрогенного компонента этих препаратов (273), и что новые препараты, содержащие меньшие количества эстрогенов — ниже 50%, уменьшат риск, который несут такие противозачаточные средства (286, стр. 509).

Повышенная склонность к тромбоэмболиям после внезапного прекращения лечения антикоагулянтами можно считать сверхреакцией организма на их основное действие.

Эмболии легких, вызванные *контрастными рентгеновскими веществами,* являются нередко жировыми эмболиями ввиду попадания в венозное русло масляных контрастных веществ (инфаркты легких после ангиокардиографии считают вызванными химическим раздражением эндотелия сосудов, закупоркой мелких артерий катетером или же разрывом сосудов вследствие высокого давления при инъекции). Эмболии легких при гистеросальпингографии, проводимой с помощью масляных контрастных веществ, наблюдаются в 3,6% случаев (6), а, согласно данным других авторов, — реже или же вообще не наблюдаются (5, 17). Масляная эмболия легких является наиболее тяжелым осложнением при лимфографии и обнаруживается в 2—25% случаев (107, 115). Контрастное вещество (Lipiodol Ultrafluid, этиодол), введенное в лимфатические сосуды, через грудной проток может достичь венозного русла и легких. В них можно попасть и путем лимфо-венозных анастомозов (6). В некоторых случаях это обусловливается неправильно введенным этиодолом в тонкую вену. Иногда эмболия легких после лимфографии немасляная, а вызвана глубоким тромбозом вены, развившемся в связи с лимфографией соответствующей нижней конечности. В таких случаях легочные симптомы наступают позднее — на 5—12-й день после лимфографии. Масляные эмболии легких наблюдались и после внутримышечного введения масляных лекарственных растворов или суспензий.

При *гистологическом исследовании* умерших от разных заболеваний лиц, которым делали лимфографию этиодолом, контрастное вещество сперва можно обнаружить в альвеолярных капиллярах, но через 48 часов жировые капельки поглощаются макрофагами, и их уже находят не только в капиллярах, но и в альвеолах. У умерших через несколько есяцев после лимфографии в легких не обнаруживают контрастного вещества при гистологическом исследовании, а спустя 2 года после лимфографии легких в них не обнаруживают никаких воспалительных или фиброзных изменений, которые можно было бы отдать за счет контрастного вещества (6).

В возникновении и исходе масляных эмболий легких после лимфографии играют роль количество контрастного вещества и скорость его введения, как и некоторые другие моменты. Кровохарканье при таких эмболиях объясняют поражением капилляров освобожденными жирными кислотами при гидролизе масла, в результате чего альвеолы заполняются кровью и экссудатом.

Очень редкая роковая эмболия легких при ирригоскопии вызывается попаданием сульфата бария в вены, а оттуда и в легкие (205, 242).

Описывают также тромбоз легких и артериит при введении трипеленамина (пирибензамин, гистамин) вместе с настойкой опия. Они вызываются тальком, который содержится в таблетках трипеленамина (146). В последнее время сообщают об эмболиях легких в малых сосудах легких у собак после внутривенного введения глюкагона. Эмболы состоят из гиалиновой массы, которая, вероятно, представляет собой раствор глюкагона в состоянии геля (218). Септические эмболии легких при продолжительных инфузиях в одну и ту же вену, при наркомании (героин) и пр. обусловливаются местным септическим флебитом (277).

Клиническая картина лекарственных эмболий легких подобная, как и при нелекарственных тромбоэмболиях. Наблюдались проявления как массивных, быстро приводящих к смерти эмболий, так и симптомов более или менее типичных легочных инфарктов. При жировых эмболиях вследствие применения контрастных веществ картина нередко бывает нечеткой, хотя иногда наблюдается и типичная картина легочного инфаркта. Так Jackson (117) наблюдал у 6 из 110 больных после лимфографии раздражающий, продуктивный кашель с прожилками крови в мокроте в течение 5—12 дней без каких бы то ни было других жалоб и при нормальных физических данных со стороны легких и нижних конечностей. У двух больных только рентгенологический осмотр позволил установить через 24 часа после лимфографии Lipiodol Ultrafluid определенные данные на эмболизацию легких, а у остальных больных рентгенологические изменения были минимальными. Кашель наступал на 2—8-ой день, чаще на 3—4-й день после исследования при помощи контрастного вещества. Согласно другим авторам (94), однако, рентгенологическое исследование часто позволяет обнаруживать данные на масляную эмболизацию легких. При масляных эмболиях легких в связи с внутримышечным введением лекарственных масляных растворов или суспензий отмечались многочисленные двусторонние легочные инфильтраты с высокой эозинофилией и иногда с появлением плеврального выпота (по 271).

Прогноз лекарственных тромбоэмболий легких серьезный, особенно при закупорке легочной артерии или ее крупных ветвей. Масляные эмболии после лимфографии, гистеросальпингографии и др. также иногда заканчиваются смертельным исходом (85 и др.). Значение имеет тот факт, что часто в таких случаях речь идет о людях с предшествующими пневмопатиями, вызывающими альвеолокапиллярную блокаду. Попавшие в легочные капилляры масляные вещества через 24 часа уже находятся в значительном количестве в интерстициальной ткани легких, а позднее — и в альвеолах. Отложение их в интерстиции нарушает и без того уже нарушенный обмен газов между альвеолами и капиллярами у этих больных (117).

Профилактика. Строгое соблюдение показаний для лечения диуретическими средствами, кортикостероидами и др. Особое внимание требуется в отношении больных, у которых и без того опасность тромбоэмболий велика (пожилой возраст, сердечные болезни, длительный постельный режим и др.). Так, например, проводить обезвоживание у больных декомпенсацией следует очень осторожно, а при лечении глюкокортикоидами лежачих больных рекомендуют проводить по возможности и лечение антикоагулянтами, особенно при наличии и других неблагоприятных

моментов (ожирение, пожилой возраст, злокачественная опухоль и др.— 41). Антикоагулянты рекомендуют применять и при лечении хинидином. Считают, что опасность эмболий понижается, когда их применяют перед, во время лечения хинидином и в течение недели после восстановления нормального сердечного ритма. Важно также избегать, по возможности, внезапного прекращения лечения антикоагулянтами. Редкие эмболии, наступающие вследствие мобилизации тромбов при фибринолитическом лечении, отчасти являются неизбежными (41).

Согласно многим авторам, оральный прием противозачаточных средств противопоказан при перенесенном ранее венотромбозе или эмболии легких, при наличном флебите, а относительными показаниями их применения могут быть: ожирение, кардиопатии, варикозные вены, подагра, коллагенозы, пожилой возраст и др. (23, 114, 243 и др.).

При лимфографии не следует вводить более 16 мл контрастного вещества, и то при скорости до 1 мл в 5 мин., так как при очень быстром введении возможны клинически выраженные эмболии легких. Опасность таких эмболий существует у людей с легочными заболеваниями (ателектаз, тяжелая эмфизема, бронхиальная астма), а также и при блокаде лимфатических сосудов опухолевыми метастазами, так как тогда, вероятно, открываются лимфо-венозные анастомозы и в легкие попадает больше масла, чем обычно. Поэтому больных, перенесших лимфаденэктомию, или у которых имеется блокада лимфатических сосудов, необходимо очень внимательно подвергать лимфографии, а людям с заболеваниями легких вообще не производить такого исследования (94). Кроме того рекомендуется во избежание глубокого флеботромбоза в нижних конечностях укладывать больных на мягкий резиновый матрац во время лимфографии и пассивно периодически совершать движения нижних конечностей (117). Согласно некоторым авторам, эмболии легких, имеющие клиническое значение, не наступают, если после введения первых 2 мл контрастного вещества проводить рентгенологический контроль места вливания и расположенного проксимальнее него участка (проверять, действительно ли вливание сделано внутрилимфно). При цистоуретрографии масляные контрастные вещества не следует применять (опасность легочных эмболий), а при миелографии советуют прекращать исследование, если ликвор кровянистый, во избежание прямого или косвенного попадания контрастного вещества в венозные сосуды, соотв. в легкие.

ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ЛЕКАРСТВАМИ НЕОПЛАЗМЫ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Сюда относятся случаи рака гайморовой полости, развившегося после местного применения двуокиси тория (торотраст), легочного рака после длительного лечения *мышьяковистыми препаратами*, некоторые опухоли, вызванные у экспериментальных животных путем обработки их ГИНК, уретаном и др. и, возможно, бронхиальный рак при лечении бусульфаном.

Торотраст, будучи радиоактивным соединением, вызывает подкожные саркомы у грызунов. Гораздо позднее было обнаружено, что

он вызывает развитие опухолей и у человека. В 1961 г. Dalhgren (57) нашел в литературе сообщения о развитии у 60 больных опухолей, обусловленных применяемым при исследовании их торотрастом. У 7 из этих больных была опухоль гайморовой полости, развившаяся через много лет после местного применения контрастного вещества. Позднее были описаны и другие, подобные случаи (160). Латентный период в этих случаях был равен 10—21 г.

Известно, что длительное применение м ы ш ь я к а вызывает не только развитие типичных дерматозов, но и учащение возникновения рака у таких больных, несмотря на то, что результаты экспериментов отрицательны или двусмысленны (200). Известны не только случаи рака кожи, но и рака легкого, органов желудочно-кишечного тракта, шейки матки и др. (160). Так, например, описывают рак легкого у виноградарей, подвергавшихся действию мышьяка (205), а Robson и Jelliffe (198) связывают развитие очень слабодифференцированного рака легкого у 4 женщин и 2 мужчин с длительным лечением мышьяком. Средний латентный период в этих случаях равен 32 годам. Следует отметить, что 4 больных — женщины, причем 3 из них были некурящими. Один из больных курил умеренно, а другой курил трубку. Кроме того двое из этих 6 больных моложе 50 лет, а 1 — 39 лет. У всех больных наблюдались также и множественные кератозы, в частности ладоней и подошв, а у 4 больных обнаружен и рак кожи. У людей, подвергавшихся длительному воздействию мышьяка, наблюдались и другие случаи легочного рака и рака других внутренних органов, а также был случай больного с раком легких и болезнью Боуена (269), являющейся также преканцерозом кожи.

Этиологическая роль мышьяка в возникновении рака легких допускалась еще Askanazy (по 170, стр. 41), однако статистических данных о профессиональном мышьяковистом раке легких нет. В последнее время, однако, снова обсуждается предположение, что так наз. шнеебергский легочный рак вызывается мышьяком, а не ионизирующей радиацией (по Roc и Path), а Dörken (70) ставит вопрос о возможной связи между раком легких и лечением сифилиса мышьяковистыми препаратами.

Многие авторы вызывали аденомы легких у грызунов после применения им у р е т а н а (вводят его подкожно, внутрибрюшинно, интраназально, перорально, нанося на кожу капли ацетонового раствора его), х л о р а т и л а м и н а, *барбитуратов,* к р е о з о т а, *эстрогенов,* т е с т о с т е р о н а, Г И Н К (по Balò). Повод для изучения бластомогенного действия ГИНК дает сообщение Berencsi и соавт. (35), в котором описывается заболевание раком легкого, ошибочно диагностированное как туберкулез, по поводу чего больного лечили ГИНК. Опухоль развилась очень быстро и дала ранние множественные и огромные метастазы. У мышей вводимый внутрибрюшинно и перорально ГИНК часто вызывает развитие аденомы легкого, карциномы, лейкемии и др. Согласно некоторым авторам (200), бластомогенное действие этого препарата обусловлено гидразином — продуктом гидролизации ГИНК, обладающим гораздо более выраженным онкогенным действием (вызывает опухоли легких у мышей и крыс и гепатомы у мышей), чем изоникотиновая кислота. Это мнение основывается также и на том, что производное гидразина — прокарбацин (натулан) вызывает у животных опухоли молочной железы. Другие авторы считают, что диалкилнитрозамин, хорошо из-

вестный как канцерогенное вещество, может быть одним из метаболитных продуктов ГИНК (по 161, стр. 245).

Кроме ГИНК, опухоли легких у мышей вызывают и сродные соединения — пиразинамид (пиралдина и др.) и семикарбазид, которые имеют карбамильные группы (—CO—H_2). У мышей неоплазмы легких и лейкозы появились и после обработки их 4-/изоникотинил-гидразоном, а опухоли легких — после применения диметил-N-N — дикарбетокси-гидразина. Наконец, другое соединение, подобное ГИНК — гидрохлорид N-изопропил-α-/2-метилгидразин -толуамид вызывает опухоли легких у 100% обработанных им мышей, лейкемию — у 50% мышей, а у крыс — рак молочной железы (по Rae и Path, 200).

В противовес этим важным, интересным и вызывающим беспокойство экспериментальным данным пока что нет никаких точных доказательств канцерогенного действия ГИНК на человека. Помимо упомянутого выше больного Berencsi и соавт., Balò (30, стр. 322) сообщает еще об одном случае заболевания, допуская, что в стенках туберкулезных каверн могли развиться под воздействием ГИНК преканцерозные изменения, которые, возможно, позднее превратятся в рак. Естественно, этих данных совершенно недостаточно, чтобы согласиться с онкогенным действием ГИНК у человека. Попытки выяснить этот вопрос, сделанные в последнее время, пока что дают успокаивающие результаты, однако вопрос все еще нельзя считать полностью разрешенным. По мнению Rae и Path (200), возможность вспышки в настоящем десятилетии большой эпидемии рака легких у людей, леченных ГИНК, не исключается и, если она наступит, то причину ее трудно можно выявить вначале. Эти авторы подчеркивают, что необходимо спешно начать проведение проспективных эпидемиологических исследований относительно онкогенной роли ГИНК у человека. Такое исследование было начато (81) и охватило 70 000 человек в возрасте от 2 мес. до 100 лет, которые профилактически получали ГИНК с 1955 г. Результаты этого исследования не были известны до 1967 г. (38), но позднее автор описал вносящие успокоение, но все еще неокончательные данные (268). Все же мы думаем, что со времени введения ГИНК для лечения туберкулеза человека (первые случаи заболевания начали лечить в 1951., а в более широких масштабах это лечение применяется с 1952 г. и позднее) до сих пор уже должно было появиться больше сообщений о возможной онкогенной роли этого препарата у человека, тем более, что часть врачей уже подготовлена к такой возможности на основании данных экспериментов. Также некоторые другие сообщения по этому вопросу не позволяют согласиться (по крайней мере сейчас) с онкогенным действием ГИНК у человека, и то в применяемых для терапевтической цели дозах (46, 100, 262). Следует иметь в виду, что применяемые в экспериментах дозы ГИНК обычно гораздо выше, чем назначаемые человеку дозы. Кроме того данные экспериментов нельзя безоговорочно отнести и к патологии человека.

Практические выводы, которые можно сделать на основании имеющихся у нас данных, еще ограничены. Ясно, что было бы неправильно пока что «развенчать» ГИНК как одно из основных средств лечения туберкулеза. С другой стороны, не без основания считают, что мышьяк следует же применять редко в лечебных целях, если его вообще следует использовать (200). Что касается торотраста, то известно, что он уже давно

не применяется в клинической практике. Данные отдельных авторов о канцерогенности бусульфана (266, 283) в отношении легких и половых органов нуждаются в подтверждении.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Аврамов, А. Медицински календар*, С., Мед. и физк., 1967, 311. — 2. *Быховский В. М. Клин. мед.*, 40, 1962, 142. — 3. *Гайком, П. Т., Г. Д. Горб. Клин. мед.* 40, 1962, 140. — 4. *Койчев, К. Вътрешни болести*, 7, 1968, 519. — 5. *Кузавова, Н. И. Вестник рентгенологии и радиологии*, 39, 1964, 51. — 6. *Лукьянченко, Б. Я.* Лимфография, Медицина, М., 1966. — 7. *Маннанов, И. С. Клин. мед.*, 46, мед., 46, 1965, 119. — 8. *Николов, Ст.* В: Болести на дихателната система, Мед. и физк., С., 1965, 360. — 9. *Пенев, П., Ив. Вълков. Съвр. мед.*, 20, 1969, 501. — 10. *Планельес, Х. Х., А. М. Харитонова.* Пебочные явления при антибиотикотерапии бактериальных инфекций, М., 1960. — 11. *Попов, Н. Г.* Отоци, диуреза и диуретици, Мед. и физк., С., 1966, 90. — 12. *Пухлев, А., Н. Попов и съавт. Вътрешни болести*, 6, 1967, 340. — 13. *Пухлев, А., Н. Попов и съавт. Вътрешни болести*, 7, 1968, 340. — 14. *Северова, Е. Я.* Неспецифические реакции больных на лекарства (Лекарственная болезнь), Медицина, М., 1969, 102—112; 163—166. — 15. *Сидоренков, М. Й., В. С. Тюмкин. Тер. архив.*, 37, 1965, 110. — 16. *Цончев, В. Т.*, в кн. Алергология, Мед. и физк., С., 1966, 328—357. — 17. *Юруков, К. Ст.* Сборни трудове на Онкологичния институт, 1, 1956, 159. — 19. *Abbey, P. Lancet*, 1, 1960, 573. — 19. *Acute Leucaemia Group B. J. A. M. A.*, 207, 1969, 923. — 20. *Adams, D. F. et al. Radiology*, 84, 1965, 678.

21. *Alexander, C. S., A. Nino. Amer. Heart J.*, 78, 1969, 757. — 22. *Altman, D. W. et
al. Amer. J. Dis. Child.*, 104, 1962, 335. — 23. *Ambriss, C. J., Sharup. Acta Obst. Gynec.
Scand.*, 46, 1967, 78. — 24. Annotations. *Lancet*, 2, 1965, 331. – 25. Any Questions
Brit. med. J., 2, 1964, 38. — 26. Any Questions? ibid., 1, 1967, 549. — 27. *Aqinas, S. M.
et al. Brit. med. J.*, 1. 1972, 765. — 28. *Askanazy* (по Mülly, K.). — 29. *Baker, R. D.
Amer. J. Clin. Path.*, 37, 1962, 358. — 30. *Baló.* Lungenkarzinom und Lungenadenom,
II. erweiterte Auflage, Budapest, Verlag der Ungarischen Akademie der Wissenschaften,
1959. — 31. *Barnard, Ch. N. Amer. G. Cardiol.*, 22, 1968, 584. — 32. *Barnes, R. G.
et al. Brit. med. J.*, 3, 1968, 222. — 33. *Bayer, W. J. Dis. Chest.*, 48, 1965, 429 (по Hai-
ley et al.). — 34. *Beller, F. K., R. F. Porges. Amer. J. Obst. a. Gynecol.*, 97, 1967, 418 —
35. *Berencsi, Gy. et al.* (по Baló, S. 321; по Bonser). — 36. *Bernadon, A. et al. Brit. med.
J.*, 1, 1972, 285. — 37. *Bickerman, H. A., S. E. Itkin. J. A. M. A.*, 184, 1963, 533. —
38. *Bonser, G. M. Brit. med., J.*, 4, 1967, 129. — 39. *Brakman, P., T. Astrup. Lancet,*
2, 1964, 10. — 40. *Brander, L. O. Selroos. Acta med. Scand.*, 185, 1969, 215.

41. *Breddin, K.* in: Heintz, R. Erkrankungen durch Arzneimittel, Stuttgart, Georg
Thieme Verlag, 1966, S, 234. — 42. *Briggs, W. A. et al. Ann. Intern. Med.*, 75, 1971,
887. — 43. *Brown, L. W., Jr. Ann. Rev. Pharmacol.*, 11, 1971, 271. — 44. *Buscop. J. J.
et al. New Engl. J. Med.*, 277, 1967, 316. — 45. *Cahal, D. A. Lancet*, 2, 1965, 1013 —
46. *Campbell, A. H., P. Guilfoyle. Brit. J. Dis. Chest.*, 64, 1970, 141. — 47. *Chakra-
varty, S. C., R. S. Sandlu. Acta tuberc. pneumon. Scand.*, 44, 1964, 152. — 48. *Chesa-
pakis, G. Brit. J. Anaesth.*, 38, 1966, 838. — 49. *Christ, P., P. Rosenthal.* in: Heintz, R.
Erkrankungen durch Arzneimittel, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1966, S. 58—72.
131—139. — 50. *Clarysse, A. M. et al. J. A. M. A.*, 209, 1969, 1861. — 51. Clinical
Screening Co-operative Group of the European Organisation for Research on the Treat-
ment of Cancer. *Brit. med. J.*, 2, 1970, 643. — 52. *Colwill, J. M. et al. New Engl. J.
Med.*, 271, 1964, 696. — 53. *Corrado, A. P., C. T. De Escubar. Arch. int. Pharmacodyn.*,
121, 1959, 380 (по Ross et al.). — 54. *Council on Drugs. J. A. M. A.*, 184, 1963, 709. —
55. *Council on Drugs. J. A. M. A.*, 190, 1964, 147. — 56. *Cullumbine. H.* in. Drill, V.:
Pharmacology in Medicine, Second Edition, McGraw-Hill Book Company, Ins., New
York, Toronto, London, 1958, p. 410. — 57. *Dahlgren, S. Acta path. microbiol., Scand.*,
53, 1961, 147. — 58. *David, R. B. et al. Amer. J. Dis. Child.*, 116, 1968, 418. — 59. *Da-
vies, D. M., R. Allaye. Lancet*, 2, 1963, 543. — 60. *Dekking, F.* цит. по Meyler, L., vol.
V, 1966, p. 372.

61. *DeMasi, C. J. Arch. Intern. Med.*, 120, 1967, 631. — 62. *Denton, P. H. et al. Brit-
med. J.*, 2, 1962, 1752. — 63. *DeRemee, R. A. J. A. M. A.*, 204, 1968, 1193. — 64. *De-*

sautels, S. et al. Canad. med. Ass. J., 90, 1964, 1030. — 65. *Destounis, N. Amer. J. Psych.*, 119, 1963, 893. — 66. *DeVita, V. T. et al. — New Engl. Med.*, 280, 1969, 287. — 67. *DeVita, V. T. et al. Rev. Franc. Etudes Clin. et Biol.*, 14, 1969, 55. — 68. *Doll, R. Brit. med. J.*, 2, 1969, 69. — 69. *Dollery, C. T., B. Glazier. Clin. Pharmacol. a. Therapeutics*, 7, 1966, 807. — 70. *Dörken, H. Oncologia* (Basel), 16, 1963, 325. — 71. *Douglas, A. S., G. R. McNicol. Practitioner*, 194, 62, 1965. — 72. *Dowie, L. N. Lancet*, 1, 1964, 726. — 73. *Drill, V. A. J. A. M. A.*, 219, 1972, 583. — 74. *Drill, V. A., D. V. Calhoun*, ibid., 219, 1972, 593. — 75. *Drukker, A.* цит. по Meyler, v. V. 1966, p. 302. — 76. Editorial. *J. A. M. A.*, 192, 1965, 992. — 77. *Egeberg, O., P. A. Owren. Bri . med. J.*, 1, 1963, 220. — 78. *Fattorusso, V., O. Ritter.* Vademecum clinique du médicin praticien, VII-ème édition, Paris, Masson et Cie, 1964, p. 782. — 79. *Fearnley, G. R. Brit. med. J.*, 2, 1962, 408. — 80. *Fellner, M. J., R. L. Baer, J. A. M. A.*, 192, 1965, 997.

81. *Ferebee, Sh. H. Brit. med. J.*, 2, 1965, 1122. — 82. *Finlay, J. L. R. New Engl. J. Med.*, 270, 1964, 41. — 83. *Frügel F. et al. Dtsch. med. Wschr.*, 85, 1960, 2199. — 84. *Frankenfeld, R. N. Ann. Intern. Med.*, 66, 1967, 1055. — 85. *Fraimow, W. et al. Radiology*, 85, 1965, 231. — 86. *Fraser, P. M. et al. Brit. J. Dis. Chest.*, 65, 1971, 71. — 87. *Garland, H., D. Sumner. Brit. med. J.* 1. 1964, 474. — 88. *Gebauer, A.* in: Heintz, R. Erkrankungen durch Arzneimittel, Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1966, S. 516. — 89. *Gell, P. G. H., R. Coombs* (по Heijer). — 90. *Gellerman, G. L., Ch. Martinez. J. A. M. A.*, 200, 1967, 337. — 91. *Giebels, E. Dtsch. med. Wschr.*, 92, 1967, 1553.—92. *Goldstein, E. et al. Anesthesiology*, 34, 1971, 344. — 93. *Gootman, N. et al. Pediatrics*, 34, 1964, 861. — 94. *Gough, J. H. et al. Brit. J. Radiology*, 37, 1964, 416. — 95. *Greiner, A. C., G. A. Nicolson. Canad. med. Ass. J.*, 91, 1964, 627. — 96. *Griener, A. C. et al.* ibid., 91, 1964, 636. — 97. *Grogono, A. W. Lancet*, 2, 1963, 1039. — 98. *Grounds, M. Med. Australia*, 2, 1963, 429. — 98. *Guthbert, M. F. Brit. J. Anaesth.*, 38, 1966, 775. — 99. *Hailey, J. F. et al. New Engl. J. Med.*, 281, 1969, 1087. — 100. *Hammond, E. C. et al. Brit. med. J.*, 2, 1967, 792.

101. *Hayes, T. H. J. A. M. A.*, 199, 1967, 141. — 102. *Heijer, T. H. Acta allergologica*, 25, 1970, 63. — 103. *Hewitt, W. L. J. A. M. A.*, 185, 1963, 264. — 104. *Heymans, G., Ch. Tenzer. Acta Cardiologica*, 25, 1970, 404. — 105. Hill, R. B. *New Engl. J. Med.*, 265, 1961, 318. — 106. *Hindle, W. et al. Brit. med. J.*, 1, 1970, 605. — 107. *Hodari, A. A., P. Hodgkinsen. Obstetrics and Gynecology*, 29, 1967, 34. — 108. *Hokkanen, E. Brit. med. J.*, 1, 1965, 1111. — 109. *Hokkanen, E. Acta neurol. Scand.*, 40, 1964, 364 (по Meyler, v. V, 1966, p. 298) — 110. *Hollister, L. E., J. C. Kosek. J. A. M. A.*, 192, 1965, 93, 111. *Howard, E. J. New Engl. J. Med.*, 280, 1969, 389. — 112. *Howard, N. W. et al. Arch. Intern. Med.*, 122, 1968, 362. — 113. *Howard, W. A.* (по Meyler, v. V., 1966, p. 182). — 114. *Hume, M. Brit. med. J.*, 2, 1967, 637. — 115. *Iriarte, P. et al. J. A. M. A.*, 188, 1964, 501. — 116. *Israel, H. L., P. Diamond. New Engl. J. Med.*, 266, 1962, 1024. — 117. *Jackson, R. J. A. Brit. med. J.*, 1, 1966, 1203. — 118. *James, L. P., K. F. Austen. New Engl. J. Med.*, 270, 1964, 597. — 119. *Jick, H. et al ew Engl. J. Med.*, 279, 1968, 284. — 120. *Johnson, F. P. et al. J. Psych.*, 121, 1964, 504.

121. *Jones, H. O. Brit. med. J.*, 2, 1967, 637. — 122. *Jordan, w. M. Lancet*, 2, 1961, 1146. — 123. *Kaplan, K., Weinstein. J. A. M. A.*, 200, 1967, 75. — 124. *Keiderling, W. et al. Dtsch. med. Wschr.*, 89, 1964, 453. — 125. *Kelly, H. G. Canad. med. Ass. J.*, 89, 1963, 546. — 126. *Kergall C. — Grasset. Presse méd.*, 72, 1964, 2452. — 127. *Khornsandian, R. et al. J. A. M. A.*, 184, 1963, 500. — 128. *Kjeldgaard, J. M. et al. J. A. M. A* 218, 1971, 882. — 129. *Klingensmith, W., P. Oles. Amer. J. Surg.*, 108, 1964, 640. — 130. *Kozinn, F. J., C. L. Taschdjian. J. A. M. A.*, 198, 1966, 170. — 131. *Krakoff, I. H. Med. Clin. N. Amer.*, 55, 1971, 683. — 132. *Krauss, V., J. Breitner. Dtsch. med. Wschr.*, 96, 1971, 176. — 133. *Kutt, H. J. A. M. A.*, 201, 1967, 210. — 134. *Lambertsen, Ch. J. Ann. Rev. Pharmacol*, 6, 1966, 327. — 135. *Landerdale, W. T. et al. Arch. Intern. Med.*, 114, 1964, 693. — 136. *Lang, E. K. Radiology*, 83, 1964, 455. — 137. *Leading* Article. *Brit. med. J.*, 2, 1967, 587. — 138. Leading Article. *Brit. med., J.*, 1, 1971, 2. — 139. Leading Article. *Brit. med. J.*, 1, 1972, 263. — 140. Leading Article. *Brit. med., J.*, 1, 1972, 459.

141. *Leake, E. et al. Lancet*, 2, 1963, 432. — 142. *Levin, S. E. et al. Brit. med. J.*, 1, 1967, 154. — 143. *Lindensmith, L. A. et al. Ann. Intern. Med.*, 68, 1969, 318. — 144. *Lormeaux, J. Presse méd.*, 72, 1964, 1241. — 145. *Louria, D. B. J. A. M. A.*, 182, 1962, 1082. — 146. *Louria, D. B. Arch. Intern. Med.*, 123, 1969, 82. — 147. *Lowther, C.*,

R. W. D. Turner. Brit. med. J., 2, 1963, 776. — 148. *Lubbers, P. Dtsch. med. Wschr.*, 87, 1962, 2209. — 149. *Madge, G. E. et al. J. A. M. A.*, 192, 1965, 554. — 150. *Mahmodian, M. H.* (по Breddin, S. 234). — 151. *Mahon, W. E. et al. Thorax*, 22, 1967, 13. — 152. *Markson, V. L.* (по Meyler, v. V, p. 503). — 153. *Marthov, E. J. J. Allergy*, 34, 1963, 483. — 154. *Mayfield, R. B. Tubercle*, 43, 1962, 55. — 155. *McIntyre, A. R.* in: Pharmacology in Medicine, Second Edition, McGraw-Hill Book Company, Inc., New York, Toronto, London, 1958, 128. — 156. *Mears, E. Lancet*, 1, 1964, 981. — 157. Medical Research Council Subcommitee. *Brit. med. J.*, 2, 1967, 355. — 158. *Messinger, E. J. A. M. A.*, 179, 1962, 964. – 159. *Metaxas, M. N. Schw., med. Wschr.*, 95, 1965, 64. — 160. *Meyler, L.* Side Effects of drugs. Amsterdam (New York), London (Milan), Tokyo (Buenos Aires), *Excerpta Medica Foundation*, v. V, 1966.

161. *Meyler, L., A. Herxheimer.* Side effects of drugs. Amsterdam (New York), London (Milan), Tokyo (Buenos Ayres), *Excerpta Medica Foundation*, v. VI, 1968, p. 245. — 162. *Millard. Ch. E. Chest.*, 59, 1971, 235. — 163. *Minogue, W. F. New Engl. J. Med.*, 268, 1963, 1037. — 164. *Misener, F. J. Canad., med. Ass. J.*, 92, 1965, 607. — 165. *Moeschlin, S.* Klinik und Therapie der Vergiftungen, Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1964, IV. Auflage, S. 28, 204, 205, 532, 534, 552, 570, 693—695. — 166. *Montuschi, E., T. W. I. Lovel. Lancet*, 2, 1964, 1339. — 167. *Morrison, I. C. Med. J. Australia*, 2, 1964, 691. — 168. *Mosley, D. H. et al. J. A. M. A.*, 186, 1963, 914. — 169. *Muir, D. C. F., J. A. Stanton. Brit. med. J.*, 1, 1963, 1072. — 170. *Mülly, K.* in: Hdbuch. Inn. Medizin, Bd. IV/4, IV. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Götingen, Heidelberg, 1956, S. 41. — 171. *Murray, M. J., R. Kronenberg. New Engl. J. Med.*, 273, 1965, 1185. — 172. *Neder, Jr. G. A. et al. Dis. Chest.*, 44, 1963, 263. — 173. *Neuwirth, R. S. et al. Amer. J. Obstet. Gynec.*, 91, 1965, 977. — 174. *Nevin, N. C. et al. Brit. med. J.*, 1, 1965, 1586. — 175. *Nicklaus, T. M., A. B. Snyder. Arch. Intern. Med.* 121, 1968, 151. — 176. *O'Grady, J. A. et al.* (по Meyler, v. V, 1966, p. 69). — 177. *Oliner, H. et al. Amer. J. Med.*, 31, 1961, 134. — 178. *Pankey, G. Med. Clin. N. Amer.*, 51, 1967, 925. — 179. *Parisy, A. F., M. H. Kaplan. J. A. M. A.*, 194, 1965, 298. — 180. *Peart, W. S., M. T. MacMahon. Brit. med. J.*, 1, 1964, 398.

181. *Pepys, J. et al. Clin. a. Exp. Immunology*, 1, 1966, 377. — 182. *Parkins, R. L. J. A. M. A.*, 190, 1964, 421. — 183. *Philips, L. et al. Amer. J. Obstetr. Gynecol.*, 82. 1961, 1216. — 184. *Plachta, A.* (по Meyler, v. V, 1966, p. 55). — 185. *Podlesch, I. et al. Zbl. Chir.*, 89, 1964, 765. — 186. *Poller, L., H. M. Thomson. Brit. med. J.*, 2, 1966, 23. — 187. *Poller, L. et al. Brit. med. J.*, 3, 1968, 218. — 188. *Poller, L. et al.. Brit. med. J.*, 4, 1971, 648. — 189. *Prensky, A. L. et al. New Engl. J. Med.*, 276, 1967, 779. — 190. *Preswick, G., G. McClatschie. Med. J. Australia*, 1, 1965, 623. — 191. *Rawbone, R. C. et al. Brit. med. J.*, 4, 1971, 467. — 192. *Ream, Ch. R. Ann. Intern. Med.*, 59, 1963, 384. — 193. *Reed, D. L., W. W. Conn. New Engl. J. Med.*, 269, 1963, 622. — 194. *Richardson, H. L. et al. Circulation, Suppl.*, 2, 32/4, 1965, 179. — 195. *Rifkind, et al. J. A. M. A.*, 189, 1964, 808. — 196. *Robertsrn, J. H. Brit. med. J.*, 2, 1970, 156. — 197. *Robinson, B. R. J. A. M. A.*, 189, 1964, 233. — 198. *Robson, A. O., A. M. Jelliffe. Brit. med. J.*, 2, 1963, 207. — 199. *Rodriguez, S. U. et. al. New Engl. Med.*, 270, 1964, 881. — 200. *Roe, F. J. C., M. C. Path. Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 7, 1966, 77.

201. *Rokseth, R., O. Storstein. Arch. Intern. Med.*, 111, 1963, 184. — 202. *Rosenberg, M. Amer. J. Obstetr. Gynecol.*, 90, 1964, 715. — 203. *Rosenow, E. C. et al. New Engl. L. Med.*, 279, 1968, 1258. — 204. *Ross, J. A. et al. Brit. med. J.*, 2, 1963, 1109. — 205. *Roth, F. Virch. Arch. f. path. Anat.*, 331, 1958, 137. — 206. *Ruikka, V. et. al. Scand. J. resp. Dis.*, 52, 1971, 162. — 207. *Salvaggio J. E. et al. J. A. M. A.*, 188, 1964, 323. — 208. *Sanford, H. S. et al. Dis. Chest*, 51, 1976, 172. — 209. *Satter, E. J. J. Urol.* (Baltimore), 96, 1966, 86. — 210. *Schaenmether, A. H., E. N. Silber. J. A. M. A.*, 191, 1965, 672. — 211. *Schatz, J. J. et al. J. A. M. A.*, 188, 1964, 493. — 212. *Schmadlapp, C. J. J. Urol.* (Baltimore), 85, 1961, 993. — 213. *Schmidt, J. L. et al. J., A. M. A.*, 183, 1963, 669. — 214. *Schröder, G. et al. Acta med. Scand.*, 175, 1964, 781. — 215. *Seidl, F.*, по Gebauer, p. 525. — 216. *Serradimigni, A. et coll. Ann. Cardiol. Angeiol.*, 17, 1968, 343. — 217. *Seymour. Brit. Heart J.*, 31, 1969, 529. — 218. *Shedden, W. I. H. Brit. med. J.*, 4, 1971. — 219. *Sheldon, P. J. H. S., W. R. Williams. Ann. rheum. Dis.*, 29, 1970, 236. — 220. *Shelley, W. B. J. J. A. M. A.*, 184, 1963, 171.

221. *Shideman, F. E.* in: Drill, V. Pharmacology in Medicine, Inc., New York, Toronto, London, McGraw-Hill Book Company, 1958, Second Edition. — 222. *Slater, I. H.* ibid., 298. — 223. *Sobrero, A. J. et al. J. A. M. A.*, 185, 1963, 136. — 224. *Sollaccio, P. A. et al. Ann. Intern. Med.*, 65, 1966, 1284. — 225. *Somers, K. et al. Brit. med. J.*, 4, 1971, 13. — 226. *Spaulding, W. B. Canad. med. Ass. J.*, 87, 1962, 1275. — 227. *Spickerman, R. E. J. et al. J. A. M. A.* 184, 1963, 191. — 228. *Stafford, A.*, по Meyler Herxheimer, v. VI, 1968, 196. — 229. *Steinberg, A. D. J. A. M. A.*, 204, 1968, 825. — 230. *Steinberg, A. S., J. S. Karliner. Arch. Intern. Med.*, 122, 1968, 122. — 231. *Strauss, W. G. et al. J. A. M. A.*, 199, 1967, 765. — 232. *Swinney, J. Practitioner*, 192, 1964, 701. — 233. *Symchych, P. S., E. V. Perrin. Amer. J. Dis. Child.*, 110, 1965, 636. — 234. *Taylor, D. C. Lancet*, 2, 1962, 401. — 235. *Thomson, J. M., L. Poller. Brit. med. J.*, 2, 1965, 270. — 236. *Tillotson, J. R., M. Finland.* Antimicrobial Agents a. Chemotherapy, 1968, 326. — 237. To-day' drugs. *Brit. med. J.*, 1, 1963, 241. — 238. To-day's drugs. *Brit. med., J.*, 1, 1963, 1137. — 239. To-day's drugs. *Brit. med. J.*, 2, 1963, 1317. — 240. To-day's drugs. *Brit. med. J.*, 2, 1966, 1311.

241. To-day's drugs. *Brit. med. J.*, 3, 1967, 220. — 242. *Truemner, K. M. et al. J. A. M. A.*, 173, 1960, 1089. — 243. *Tyler, E. T.* ibid. 185, 1963. 131. — 244. *Unger, A. H., H. J. Sklaroff, ibid*, 200, 1967, 335. — 245. *Vessey, M. P., R. Doll. Brit. med. J.*, 2, 1968, 199. — 246. *Vessey, M. P., R. Doll.* ibid., 2, 1969, 651. — 247. *Vessey, M. P. Amer. Heart, J.*, 2, 1969, 153. — 248. *Walton, C. H. A. Canad. med. Ass. J.*, 94, 1966, 40. — 249. *Ward, H. N. et al. Arch. Intern. Med.*, 122, 1968, 362. — 250. *Weatherby, J. H., H. B. Haag.* in: Drill, V. Pharmacology in Medicine, Inc., New. York, Toronto, London, McGraw-Hill Book Company, 1958, Second Edition, p. 100. — 251. *Westgate, H. D., H. J. Stibler. Anesthesiology*, 35, 1964, 403. — 252. *Wilson, E. S. Jr., R. J. Mc Carty. Amer. J. Roentgenology*, 103, 1968, 540. — 253. *Winter, I. C. Metabolism*, 14, 1965, 422. — 254. *Wullen, F. et al. Dtsch. med. Wschr.*, 92, 1967, 667. — 255. *Zingale, S. B. et al. Arch. Intern. Med.* 112, 1963, 63.

Дополнительная литература ко II изданию на русском языке

256. Горбанов, Ш. в кн. Лекарствена болест, Мед. и физк., С., 1969, с. 223. — 257. Маждраков, Г. в кн. Лекарственная болезнь, С., Мед. и Физк., 1973, с. 558—563. — 258. Astedt, B. et al. *Brit. med. J.*, 4, 1973, 631. — 259. Bamberger, K. *Schw. med. Wschr.*, 103, 1973, 219; 104, 1974, 329. —

260. Bernecker, C., I. Roetscher, *Lancet*, 2, 1970, 662. — 261. Bütikoffer, E. et al. *Schw. med. Wschr.*, 100, 1970, 97. — 262. Clayson, D. B. in Drug-Induced Diseases, v. 4, ed. by L. Meyler a. H. M. Peck, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, 1972, 91—109. — 263. Castaing, R. et coll. *Rev. Prat.*, 23, 1973, 2457. — 264. Guthbert, R. J. *Brit. med. J.*, 2, 1954, 398. — 265. Davidson, E. W. et al. *J. A. M. A.*, 196, 1966, 456. — 266. Feingold, M. L., L. G. Koss. *Arch. Intern. Med.*, 124, 1969, 66. — 267. Feng, P. H. et al. *Brit. med. J.*, 4, 1973, 772. — 268. Ferebee, Sh. H. *Adv. tuberc. Res.*, 17, 1970, 28. — 269. Goldman, A. L. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 108, 1973, 1205. — 270. Graham, J. R. et al. *New Engl. J. Med.*, 274, 1966, 359. — 271. Heuchem, C., P. Lechat. Les effets indésirables des médisaments, Masson et Cie, Paris, 1973, pp. 522—544. 272. Hoigné, R. in Drug-Induced Diseases, v. 4, ed. by L. Meyler a. H. M. Peck, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, 1972, 220—233. — 273. Inman, W. H. W. et al. *Brit. med. J.*, 2, 1970, 203. — 274. Ischisaka, K. T. Ischisaka. *J. Immunol.*, 99, 1967, 1187. — 275. Israel, K. S. et al. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 108, 1973, 353. — 276. Jick, H. et al. *Lancet*, 1, 1969, 536. — 277. Joseph, W. L., G. W. Geehoed. *Maryland med. J.*, 23, 1974, 70 ref. in Drug Dependence, 2, N 10, S. 40, 652. — 278. Kriegel, W., W. Müller in Drug-Induced Diseases, in Drug-Induced Diseases, v. 4, ed. by L. Meyler a. H. M. Peck, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, 1972, 446—451. — 279. Larsson, S. et al. *Scand. J. Resp. Dis.*, 54, 1973, 103. — 280. Lemaire, F. et coll. *Rev. Prat.*, 23, 1973, 2415. — 281. Littler, W. A., O. Olgivie. *Brit. med. J.*, 4, 1970, 530. — 282. Luna, M. A. et al. *Amer. J. Clin. Path.*, 58, 1972, 501, — 283. Min Kying-Whan, F. Györkey. *Cancer*, 22, 1968, 1027. — 284. Roujeau, J. et coll. *Sem. hop. Paris*, 49, 1973, 1989. — 285. Samter, M., R. F. Beers. *Ann. Intern. Med.*, 68, 1968, 975. — 286. Van Haeringen, J. R. et al. in Drug-Induced Diseases, v. 4, ed. by L. Meyler a. H. M. Peck, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, 1972, 498- 523. — 287. Yurshack, A. M. et al. *J. Allergy*, **46**, 1970, 245.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ КРОВИ И КРОВЕТВОРНЫХ ОРГАНОВ

Поражения клеток крови и кроветворных органов могут наступить в результате применения множества лекарственных средств. Поражения эти наступают сравнительно легко вследствие высокой дифференцированности и активного участия кровяных клеток в обменных и защитных процессах организма. Лекарственные поражения крови

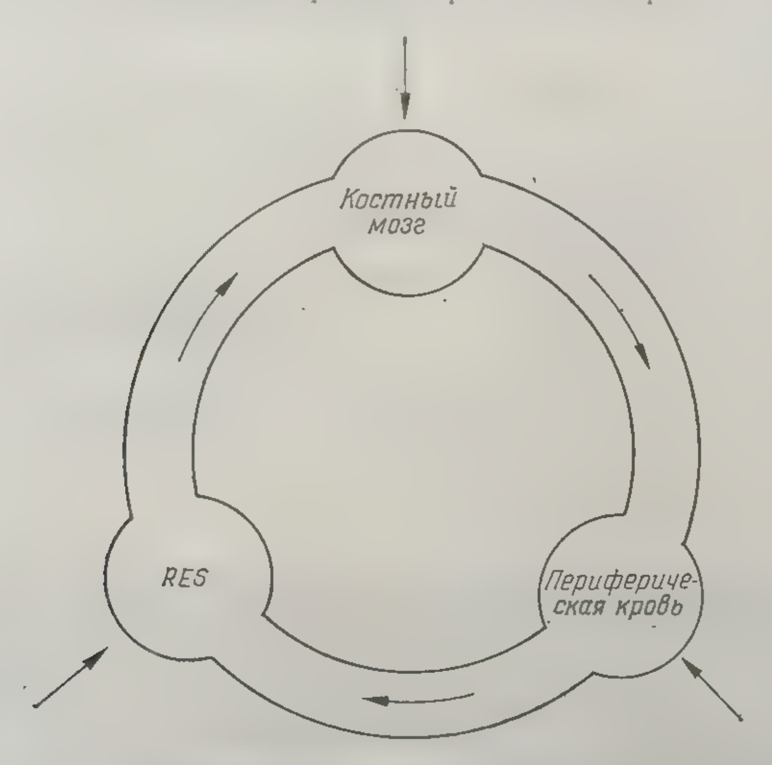


Рис. 20. Локализация лекарственного действия на кровяные клетки.

чаще всего выражаются в уменьшении количества клеток крови (цитопения) или, сравнительно очень редко, в увеличении их числа, или в качественных изменениях их структуры. Лекарства, которые приводят к цитопении, поражают либо кроветворную ткань костного мозга и ретикуло-гистиоцитарной системы, либо непосредственно кровяные клетки в периферической крови (рис. 20).

Поражения костного мозга могут быть выражены по-разному. Наиболее тяжелыми являются костномозговые гипо- и аплазии, при которых уменьшается число или полностью исчезают представители всех трех рядов крови. В этих случаях наблюдается бедный клетками костный мозг и цитопения в периферической крови.

Менее угрожающими являются поражения, при которых наступают расстройства в созревании костномозговых клеток; в таком случае цитопения в периферической крови контрастирует с богатыми молодыми кровяными клетками костного мозга.

Лекарственные средства могут причинить и изолированные поражения клеток периферической крови, не затрагивая паренхимы костного мозга. Изменения в нем наступают позже, будучи гиперпластического компенсаторного типа (табл. 4).

Таблица 4

Важнейшие особенности костномозговых и периферических цитопений

(по J. Bernard)

	Костномозговая цитопения	Периферическая цитопения
Общие проявления	анемия, лейкопения, тромбопения, склонность к инфекциям, развивающимся после приема лекарств	
Дифференциальные проявления: 1. Число пораженных рядов крови	обычно все	только один
2. Начало	постепенное	острое
3. Продолжительность	чаще большая	всегда небольшая
4. Признаки клеточного распада	отсутствуют	наблюдаются часто (гемоглобинурия, билирубинемия)
5. Эффект лечения	неудовлетворительный	в большинстве случаев удовлетворительный
6. Исход	чаще летальный	обычно выздоровление

Механизм действия вредно действующих лекарств является различным в разных случаях. Некоторые лекарства, например, цитостатики и антиметаболиты, при продолжительном употреблении неизбежно приводят к развитию цитопений крови. Эти лекарства действуют на клетки либо посредством конкурентного ингибирования нуклеинового синтеза (антиметаболиты), либо меняя структуру уже образовавшихся нуклеиновых кислот (цитостатики). Бластные клетки чувствительнее к этим лекарствам по сравнению с нормальными кровяными клетками; поэтому применение этих лекарств часто приводит к нарушениям кроветворения.

Существует еще одна большая группа широко применяемых лекарственных средств, которые, хотя и редко, также могут вызвать цитопению крови (табл. 5). Патогенез этих поражений нередко связан с некоторыми энзимными дефектами кровяных клеток или развитием реакций иммунологического типа, однако большей частью он еще не выявлен.

Более широкое распространение поражений крови лекарственными средствами в определенных странах, по-видимому, обусловлено более частым применением тех или иных медикаментов, таких, как фенотиазиновые препараты и хлорамфеникол в САЩ и пирамидон в Германии и скандинавских странах. Возможно и существование врожденного или приобретенного предрасположения у этих больных.

Клинические проявления лекарственных гемопатий колеблются в зависимости от места вредного действия агента, от механизма поражения и от вида пораженных элементов крови (табл. 6) (19, 21, 93).

Таблица 5.

Лекарственные средства, которые могут вызвать поражения кроветворения

(по W. Best

Лекарство	апласт. анемия	тромбо-пения	агрануло-цитоз	эритро-пения	гемолит. анемия
Амидопирин (пирамидон)			×		
Ацетофенетидин (фенацетин)					×
Бензин	×	×	×	×	
Гексан	×	×	×	×	
Дилантин (дифенилхлордантоин натрий)				×	
Димеркаптол (BAL)					
Имипрамин (тофранил)			×		×
Карбутамид (орабетик)	×	×	×	×	
Мезантоин (метилэтилфенил-гидантион)	×	×	×	×	
Мепазин (пакатал)	×		×		
Мепробамат	×	×	×	×	
Метимазол (тапазол)			×		
Нитрофурантоин (фурадантин)					×
Паратион	×				
Примахин					×
Прометазин (фенерган)			×		
Промазин			×		
Стрептомицин	×	×	×	×	×
Сульфаниламиды			×		
Таналидин тартрат (сандостен)			×		
Тиобарбитал			×		
Тиоурацил			×		
Толбутамид (ориназ)	×	×	×	×	
Трипиленамин (пирибензамин)	×		×		
Фенилбутазон (бутазолидин)	×	×	×	×	
Хинидин		×			
Хинин		×			
Хлорамфеникол	×	×	×	×	
Хлордан	×	×	×	×	
Хлорпромазин (торазин)			×		
Хлорпропамид	×	×	×	×	
Хлортиазид (диурил)		×	×		

Таблица 6

Наиболее часто встречающиеся лекарственные гемопатии

Пораженный ряд крови	Место поражения	Функция	Вид лекарственной гемопатии
1. Эритроцитарный ряд	периферическая кровь и костный мозг	транспорт кислорода	Лекарств. метгемоглобинемия Лекарств. сульфгемоглобинемия Лекарств. порфиринурия Лекарств. гемолитическая анемия при дефицитите Г-6-ФД в эритроцитах Лекарств. иммуно-аллергическая гемолитическая анемия Лекарств. мегалобластическая анемия Лекарств. сидеробластическая анемия Лекарств. гипоаплазия эритропоэза Лекарств. полиглобулия
2. Лейкоцитарный ряд а) нейтрофильные гранулоциты	периферическая кровь и костный мозг	клеточная защита	Лекарств. имунно-аллергический агранулоцитоз Лекарств. токсический агранулоцитоз Лекарств. эозинопения
б) эозинофильные гранулоциты	костный мозг и периферическая кровь	аллерг. защита	Лекарств. эозинопения Лекарств. эозинофилия
в) лимфоциты	лимф. узлы, селезенка, периферическая кровь	клеточная защита	Лекарств. лимфопения Лекарств. лимфоцитоз
г) моноциты	лимф. узлы, селезенка, костный мозг	клеточная защита	Лекарств. моноцитоз
3. Тромбоцитарный ряд и коагуляция	костный мозг, периферическая кровь	гемостаз	Лекарств. имунно аллергическая тромбопения Лекарств. токсическая тромбопения Лекарств. тромбопения Гепариновый геморрагический диатез Дикумариновый геморрагический диатез Фибринолитический геморрагический диатез Лекарств. тромбозы и эмболии
4. Тотальное поражение кроветворения	костный мозг и периферическая кров		Лекарств. имунно-аллергическая панцитопения Лекарств. токсическая панцитопения

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ЭРИТРОПОЭЗА

Продолжительное применение некоторых медикаментов может вызвать структурные изменения в молекуле гемоглобина или анемии гемолитического и мегалобластического типа.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ МЕТГЕМОГЛОБИНЕМИЯ

Наиболее часто метгемоглобинемию причиняют *нитриты*, нитробензол, *анилиновые производные, сульфаниламиды, туберкулостатические средства*, фенацетин и пр.

При окислении гемоглобина в оксигемоглобин незначительная часть его (около 0,5—1%) окисляется и в метгемоглобин. Применение упомянутых лекарств катализирует окисление гемоглобина в метгемоглобин, причем количество последнего в крови увеличивается. Метгемоглобин связывается стойко с кислородом в легких и не освобождается в тканях, вследствие чего наступает кислородный голод. Такие изменения наблюдаются чаще у грудных детей, так как фетальный гемоглобин легче окисляется, а кроме того существует и энзимная недостаточность в эритроцитах.

Клинические проявления обусловлены наступлением коричневого цианоза и тканевой гипоксемии. При острых формах цианоз развивается быстро и интенсивнее выражен. Появляется одышка, слабость, головная боль и иногда коллапс. Количество метгемоглобина может достичь 30—90%. Метгемоглобинемия выше 70% опасна для жизни, а выше 80% обычно приводит к смерти. При хронических формах цианоз слабее выражен. Наблюдается быстрая утомляемость и сонливость. Количество метгемоглобина от 10 до 30%. Иногда метгемоглобинемия может сочетаться с гемолизом, и течение заболевания в таких случаях более тяжелое. При хроническом злоупотреблении фенацетином развитие анемии может идти параллельно с возрастающей почечной недостаточностью, являющейся следствием интерстициального фенацетинового нефрита. Укорочение жизни эритроцитов в таких случаях наступает лишь после нарушения почечной функции.

Диагноз ставят на основании анамнеза, клинических проявлений и обнаружения типичной спектроскопической абсорбционной красной линии при 630 мм, исчезающей при добавлении цианидов. Характерной находкой являются также внутренние тельца Гейнца в эритроцитах, представляющие собой отдельные молекулы гемоглобина, связанные с глютатионом.

В *дифференциальнодиагностическом отношении* следует учитывать врожденную метгемоглобинемию и сульфгемоглобинемию.

Лечение. В легких случаях достаточно прекратить прием вредно действующего лекарства. В тяжелых случаях применяют вит. С по 500 до 1000 мг в сутки и метиленовую синь или тонион 1%-ый в дозе 1—2 мг/кг веса в сутки, что быстро приводит к обратной редукции метгемоглобина и прекращению клинических симптомов.

Прогноз лекарственной метгемоглобинемии благоприятен, в особенности при своевременном применении лечения.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ СУЛЬФГЕМОГЛОБИНЕМИЯ

Сульфгемоглобинемия может наступить при применении ряда лекарств: *сульфаниламидов* (с у л ь ф а т и а з о л, с у л ь ф а п и р и д и н), ф е н а ц е т и н а в самостоятельном применении или в комбинациях с другими анальгетическими или антипиретическими средствами, некоторых *ароматических соединений* и др. При стерилизации парааминосалициловой кислоты она может превратиться в парааминофенол и также вызвать сульфгемоглобинемию.

Патогенез. Сульфгемоглобин (вердоглобин) получается в результате оксидативного расщепления гемоглобина. В физиологических условиях сульфгемоглобина в крови около 0,1%. Он не участвует в транспорте кислорода. Образование более значительного количества сульфгемоглобина приводит к нарушениям снабжения тканей кислородом.

Характерными *клиническими проявлениями* заболевания являются изменения цвета крови и кислородное голодание. При тяжелых формах, когда количество сульфгидрила достигает 1—4%, наблюдается сильный цианоз слизистых с темно-зеленым оттенком, выраженная слабость с головной болью. При более легких формах количество сульфгидрила составляет 0,5 до 1%, цианоз менее выражен и имеет сероватый оттенок. Сульфгемоглобинемия почти во всех случаях приводит к гемолизу, но последний не всегда ясно выражен. Нередко отмечается и увеличение метгемоглобина.

Для постановки *диагноза* имеет значение обнаружение внутренних телец Гейнца в эритроцитах и характерная спектроскопическая полоска при 617 до 620 мм, не исчезающая и после добавления цианидов.

Лечение. В тяжелых случаях необходимо произвести обменное переливание крови, так как сульфгемоглобин является необратимым продуктом распада. Подвергшиеся поражению эритроциты постепенно удаляются и заменяются здоровыми.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ПОРФИРИНУРИЯ

Лекарственную порфиринурию можно вызвать приемом *сульфаниламидов, туберкулостатиков, цитостатиков, седативных средств, болеутоляющих и жаропонижающих средств.*

Патогенез. Это токсическое нарушение синтетических процессов ГЕМА и выведение более значительных количеств копропорфиринов и протопорфиринов с мочой и калом.

Для *клинической картины* в более тяжелых случаях характерна буро-красная до цвета бургундского красного моча, флюоресцирующая при освещении ультрафиолетовыми лучами. Более легкие формы диагностируют при помощи лабораторных тестов: отмечается повышение уровня порфиринов.

Для *лечения* заболевания достаточно прекратить прием соответствующего лекарства.

Прогноз заболевания благоприятный.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ

Применение некоторых лекарств, в особенности вит. К и его аналогов, *сульфаниламидов*, фенацетина, гваякола и др., в течение первых трех дней жизни ребенка может вызвать развитие острых гемолитических кризов. Особенно тяжелым гемолиз бывает у недоношенных.

Патогенез. Причина выраженной чувствительности эритроцитов у новорожденных к некоторым лекарствам и химикатам еще не выяснена. По всей вероятности, значение имеют особые химические свойства фетального гемоглобина, который легче окисляется и менее устойчив по сравнению с гемоглобином А у взрослых. Предполагают, что и сниженная каталазная активность, в этих случаях обусловленная отсутствием вит. Е, принимает участие в патологическом процессе.

Клиническая картина. Для нее характерны постепенная анемизация и серо-синюшная окраска кожи и слизистых, что обусловлено увеличением количества метгемоглобина в крови. Затем следует развитие желтухи, которая у недоношенных может наступить остро и иметь подчеркнутую интенсивность. При лабораторном исследовании обнаруживают билирубинемию, метгемоглобинемию и гемоглобинурию. Наблюдается тяжелый анизоцитоз, фрагментация эритроцитов, появление эритробластов в периферической крови и увеличение числа ретикулоцитов. При окраске нильской синей обнаруживают внутренние тельца Гейнца в эритроцитах. При оценке последней находки следует учесть, что новорожденные склонны к спонтанному образованию внутренних телец в эритроцитах.

Отдифференцировать заболевание от гемолитической болезни новорожденного можно при помощи серологических тестов.

Профилактика и лечение. Лечение заболевания по своей природе превантивное: новорожденным не следует назначать лекарства, поражающие эритроцитов и в особенности синтетический вит. К. Если состояние ребенка требует назначения вит. К, то давать его следует совместно с вит. Е и глюкозой. При явно выраженном гемолизе прибегают к переливанию крови, а при тяжелых формах — и к заменному переливанию (7, 16, 93).

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ С ДЕФИЦИТОМ ГЛЮКОЗО-6-ФОСФАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ В ЭРИТРОЦИТАХ

Это широко распространенная врожденная недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФД) в эритроцитах, которая приводит к развитию гемолиза при контакте с *окисляющими лекарствами* и некоторыми другими веществами. Встречается у местного населения тропиков и субтропиков. Частота заболевания идет параллельно с распространением малярии. В Сардинии около 48% населения имеют этот недостаток, а в странах Средиземноморского бассейна он встречается приблизительно у 36%. Заболевание распространено также в странах Азии

и Африки. В США у 13% негров и 3% негритянок также наблюдается дефицит Г-6-ФД в эритроцитах. В общем, в мире насчитывается около 100 млн. человек. Число лекарственных средств и других веществ, которые могут вызвать гемолиз, превышает 40. Из них более выраженным действием обладают некоторые противомалярийные вещества (примахин, плазмохин, хинакрин и др.), сульфаниламиды, антибиотики, болеутоляющие и жаропонижающие средства и др. Тяжелые гемолитические кризы получаются при потреблении носителем этого дефекта конских бобов и других овощей.

Дефицит Г-6-ФД больные получают по наследству посредством частично доминантного гена, связанного с X-хромосомой (половосвязанный признак). У пораженных мужчин — гемизигота (хУ) — наблюдается вполне выраженная наследственность, так как мутантный ген (х) нейтрализует нормальный аллель (X). Полная выраженность у женщин встречается редко, так как гемизиготные женщины (хх) должны унаследовать по одному мутантному гену от каждого из родителей, что практически трудно осуществимо. Обычно женщины с этим дефектом гетерозиготны (хХ) и у них отмечается частичная выраженность дефекта (39, 37).

Дефицит Г-6-ФД может быть частичным или полным. Частичный наблюдается чаще всего у лиц черной расы (у негров в Африке и Америке). Недостаточность Г-6-ФД может быть незначительной — 10—15%, или более выраженной — 30% нормальных величин. Жизнь эритроцитов в этом случае незначительно укорочена — около 90 дней. Анемия развивается лишь после приема окисляющих лекарств.

Полный дефицит Г-6-ФД встречается обычно у лиц белой расы и в особенности у народов, живущих в странах Средиземного моря (сардинцев, итальянцев, греков, евреев и др.). Гемолитические кризы у них наступают легко не только вследствие сильного окисления, вызываемого такими лекарствами, как примахин и др., но и при приеме некоторых индифферентных средств (например, ПАСК), и бывают сильно выражены. Гемолиз может наступить и при развитии некоторых инфекций и протекает обычно в виде хронической гемолитической анемии — так наз. врожденные несфероцитарные гемолитические анемии, или эритроцитарные энзимопатии (62, 63, 65, 97).

Различия в выраженности энзимного дефекта у гетерозиготных женщин (хХ) и связанные с ними колебаниями в клиническом течении болезни — от незначительных до тяжело выраженных гемолитических кризов при приеме окисляющих веществ — объясняются лучше всего теорией случайной инактивации половой хромосомы, несущей дефицит Г-6-ФД (х). Считают, что она представляет собой *мозаику* из половины отцовской и половины материнской хромосомы. Во время ранней эмбриональной жизни происходит инактивация одной из двух половинок, причем не существует закономерности в отношении того, которая из половинок окажется инактивированной. На основе этой теории предположили и доказали, что у гетерозиготных женщин имеется две генерации эритроцитов: одна с нормальными эритроцитами, а другая с Г-6-ФД-дефицитными. При перевесе нормальной генерации проявления дефекта незначительны или отсутствуют и, наоборот — при преобладании Г-6-ФД-дефицитных эритроцитов клинические проявления значительно более выражены (22, 99).

Еще не вполне выяснены генетические взаимоотношения у чувствительных к примахину мужчин. Исследования у них показали наличие эритроцитов с нормальными и «отсутствующими» количествами Г-6-ФД, а также и промежуточные между ними формы. Здесь нет двух различных эритроцитарных генераций, как у гетерозиготных женщин, поскольку у мужчин имеется лишь одна Х-хромосома. Было установлено, что Г-6-ФД один из энзимов, активность которого снижается параллельно с процессами старения в эритроцитах как у лиц с врожденным дефицитом Г-6-ФД, так и у здоровых. В чувствительных к примахину эритроцитах уменьшение энзимной активности достигает критического уровня, и тогда при контакте с вредно действующим лекарством наступает разрушение эритроцитов. Чтобы объяснить частые клинические колебания у этих лиц, считают возможным существование и аутосомного рецессивного гена для передачи Г-6-ФД (24, 62, 85, 101).

Патогенез. Нормально Г-6-ФД эритроцитов принимает участие в дегидратации глюкозо-6-фосфата. Отделившиеся при этом процессе H^+ переносятся на никотинамид аденин динуклеотид фосфат (NADPH), превращая последний в его редуцированную форму (NADPH). Посредством глютатионредуктазы ионы водорода переносятся с NADPH на окисленный глютатион (GSSG), превращая его в редуцированный глютатион (G-SH). Значительная редукция глютатиона и NADPH — непременное условие для клеточной целости. При дефиците Г-6-ФД эритроциты обремененного окисляющими лекарствами и другими веществами организма теряют способность сохранять восстановленный глютатион, в результате чего образуются бисульфидные мосты (-S-S) между окисленным глютатионом и SH-группой гемоглобиновых аминокислот, оседающих в виде внутренних телец Гейнца. Последние нарушают функции клеточной мембраны, что приводит к сферулации эритроцитов и благоприятствует их разрушению. Уменьшение NADPH вместе с тем блокирует и синтез аденозинтрифосфата, что ускоряет гемолитические процессы. Действующий медикамент входит во взаимодействие и с оксигемоглобином, вызывая образование H_2O_2, также разрушающей эритроциты. Удаление H_2O_2 происходит посредством глютатион пероксидазы, содержание которой снижено при недостаточности Г-6-ФД и, в свою очередь, усиливающей гемолиз. Инкубированные in vitro эритроциты больных с недостаточностью Г-6-ФД не подвергаются гемолизу в присутствии лекарства, вызывающего гемолиз in vivo, поскольку последнее должно метаболизироваться до продукта с большим редокс-потенциалом.

Нарушения в гликолитической цепи эритроцитов с последующим укорочением их жизни могут наступить, но значительно реже, при дефиците глютатионредуктазы, пироваткиназы и дифосфоглицеромутазы (11, 15а, 68, 100).

Клиническая картина. Носители этих аномалий с виду здоровы, и лишь направленными исследованиями можно обнаружить данные гемолиза и укорочения жизни эритроцитов. Чаще всего больные обращаются к врачу по поводу других заболеваний (инфекции) или с картиной гемолитической анемии, обусловленной приемом каких-либо лекарств. Клинические проявления проходят три фазы развития — острую, восстановительную и равновесную.

Характерным для острой фазы является то, что она наступает постепенно, в течение 3—4 дней после приема лекарства. Это контрастирует с бурной картиной наступления других гемолитических анемий. Выраженность гемолитических проявлений достигает наибольшей тяжести на 4—6-й день, а наиболее значительное понижение уровня гемоглобина и эритроцитов наступает приблизительно на 8-й день. У чувствительных к примахину лиц эти изменения обычно развиваются после приема 30 мг примахина в сутки; при применении менее значительных количеств лекарства гемолитические проявления бывают более легко выраженными или вообще отсутствуют. Исследования во время острой фазы показывают выраженную анемию, тяжелую деформацию эритроцитов, значительный ретикулоцитоз, наличие телец Гейнца в эритроцитах, билирубинемию, уробилиногенурию, а в более тяжелых формах — и гемоглобинемию, метгемоглобинемию и гемоглобинурию.

Восстановительная фаза начинается на 7-й до 10-го дня после приема лекарства и отличается уменьшением гемолиза и восстановлением гемолитических показателей. Гемолитические проявления ослабевают и после продолжения лечения, так как в русло крови поступают молодые эритроциты, богатые Г-6-ФД и устойчивые против действия окисляющих лекарств.

После восстановления гемограммы наступает равновесная фаза, во время которой уже нет анемии, но можно обнаружить данные латентного гемолиза. Для развития нового гемолитического криза, вызванного лекарством, необходимо около 4 месяцев.

Диабетический ацидоз у лиц с дефицитом Г-6-ФД в эритроцитах протекает тяжело после приема даже минимальных количеств лекарств (сульфаниламидов). Это можно объяснить тем, что оба заболевания протекают с понижением NADPH; бактериальные и вирусные инфекции также усиливают гемолиз у людей с дефицитом Г-6-ФД в эритроцитах. Гемолитические кризы у таких людей, обусловленные потреблением конских бобов (бобов фава) и некоторых других овощей, часто протекают иначе. Не исключается в этих случаях и возможность сопутствующего иммунного механизма, поскольку гемолитические кризы наступают молниеносно, в особенности при вдыхании пыльцы (рис. 21). В сыворотке крови переболевших фавизмом нередко обнаруживают антитела (1, 62, 82).

Выраженные клинические проявления острого гемолитического фавизма редко наблюдаются у лиц с дефицитом Г-6-ФД в эритроцитах, у которых вместе с тем имеется и эритробластная анемия (thalassaemia minor). У больных эритробластной анемией вследствие укороченной жизни эритроцитов постоянно обнаруживаются и более молодые генерации эритроциты, сравнительно устойчивые в отношении гемолитически действующих веществ. Этот двойной дефект нередко встречается в областях, где фавизм является эндемическим, и представляет некоторую защиту от действия вредных агентов (67).

Постановку *диагноза* заболевания осуществляют на клинических симптомах, данных семейного анализа, характерном географо-этническом распространении и результатах специфических тестов количественного определения Г-6-ФД в эритроцитах, глютатионстабилизирующего теста, метгемоглобин-восстанавливающего теста и обнаружения в эритроцитах телец Гейнца. Последний тест считают положительным, когда более чем в 40 % эритроцитов содержится по 5 и более телец Гейнца.

Лечение. Когда начинается гемолитический процесс, прекращают прием вредно действующего лекарства и назначают кортикостероидные препараты (кортансил по 1 до $1^1/_2$ мг/кг веса). При выраженной анемии производят переливания крови.

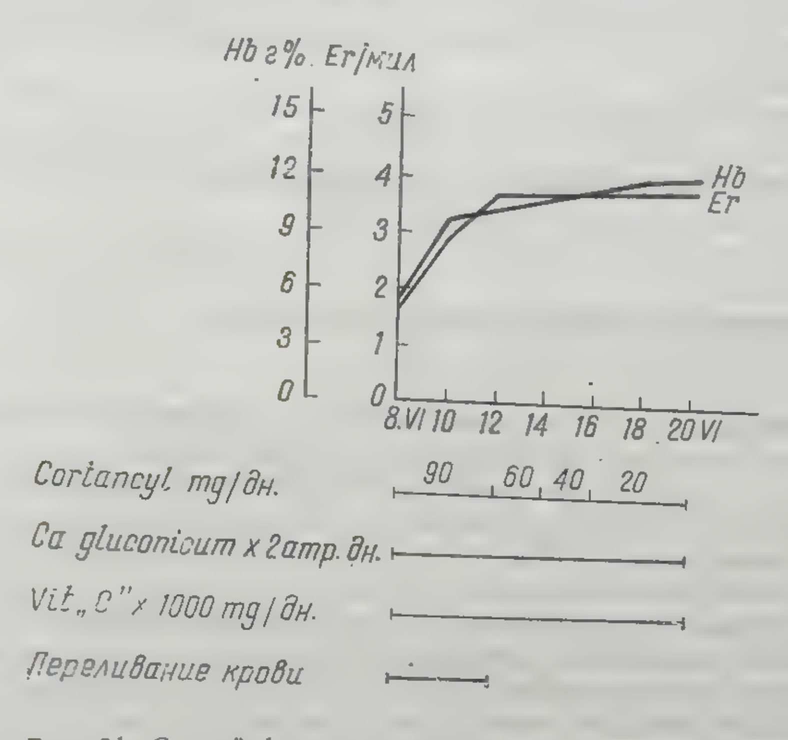


Рис. 21. Случай фавизма.

Профилактика. Лицам, у которых обнаружен дефицит Г-6-ФД в эритроцитах, следует избегать контакта с окисляющими веществами. При развитии инфекции нужно весьма осмотрительно применять антибактериальные и жаропонижающие средства.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ ПРИ ГЕМОГЛОБИНОПАТИЯХ

Заболевание наблюдается при двух аномалиях гемоглобина: гемоглобина Цюрих и гемоглобина Н; встречается чаще всего в связи с применением сульфонамидов.

Патогенез. Как при всех гемоглобинозах, заболевание обусловлено аутосомно-доминантно унаследованным дефектом молекулы гемоглобина. При гемоглобинозе Цюрих аминокислота гистидин, находящаяся на 63-м месте в нормальной β-цепи гемоглобина, замещена аргинином. При гемоглобинозе Н патологический гемоглобин составлен из четырех β-цепей (нормальный гемоглобин состоит из двух α- и двух β-цепей). Прием вредно действующих лекарств при этих гемоглобинозах вызывает укорочение жизни эритроцитов с последующим развитием гемолитических кризов.

В нормальных условиях носители этих аномалий с виду вполне здоровы и лишь при более тщательном наблюдении можно обнаружить признаки слабого гемолиза. С приемом сульфаниламидов наступают внезапные гемолитические кризы с бледно-синюшной окраской слизистых и гепатоспленомегалией. Лабораторные исследования указывают на лейкоцитоз, наличие эритробластов в периферической крови, метгемоглобинемию и гемоглобинурию.

Диагноз строят на основе электрофоретического исследования гемоглобина.

Лечение заключается в прекращении приема лекарства и применении кортикостероидных препаратов во время криза.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ИММУНО-АЛЛЕРГИЧЕСКАЯ ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ

Заболевание встречается довольно редко и обычно наступает после применения пенициллина, хинина, хинидина, амидофена, фенацетина, парааминосалициловой кислоты, антистина, стибофена, *сульфаниламидов, сульфанилмочевинных препаратов,* хлорпромазина, рифампицина, α-метилдофы, L-дофы и др.

Патогенез. Некоторые медикаменты (пенициллин) действуют в качестве гаптенов, связываются с мембраной эритроцитов и обыкновенно зависят от высоких суточных доз (12 млн. ЕД). Другие лекарства (инсулин) действуют по механизму клеточных рецепторов, прикрепляясь к определенным местам эритроцитной мембраны. Есть и такие лекарства (стиборен, фуадин), которые заранее образуют комплексные соединения с другими высокомолекулярными веществами, а затем отлагаются на мембране эритроцитов. В отношении этих эритроцитов, содержащих лекарственные вещества, независимо от пути их связывания, образуются антитела, приводящие к преждевременному разрушению эритроцитов после вторичного контакта с поражающим лекарством. При лекарственных иммунных гемолитических анемиях можно обнаружить и аутоантитела (α-метилдофа), в отношении которых предполагают и существование Rh-специфичности. Принято считать, что лекарство при гемолитической анемии, вызванной α-метилдофа, связывается с антигенами эритроцитов; вместе с тем Т-лимфоциты, чувствительные к лекарству, входят во взаимодействие с В-лимфоцитами, которые начинают продуцировать автоантитела против собственных эритроцитов (109а).

Клиническая картина определяется симптомами бурно наступающего тяжелого внутрисосудистого гемолиза — ознобом, высокой температурой, болями в области живота, рвотой, желтухой, гепатоспленомегалией, гемоглобинурией. В некоторых случаях развивается острая почечная недостаточность с олигурией, анурией и увеличением азотной задержки.

Диагноз ставят на основании обнаружения аллергических эритроантител в сыворотке больного и при положительном тесте Кумбса. У этих больных необходимо исключить энзимные дефекты в эритроцитах.

Лечение заключается в прекращении назначения аллергизирующего лекарства и применении кортикостероидных препаратов (кортансил по

1—1,5 мг/кг веса) при развитии гемолитического криза. При тяжелой анемии вливают эритроцитную массу. При коллапсных состояниях применяют сердечно-сосудистые средства. Развитие острой почечной недостаточности требует соответствующего лечения.

Прогноз при отсутствии почечных поражений благоприятен (3, 37, 46, 71, 93, 95, 110).

ЛЕКАРСТВЕННАЯ МЕГАЛОБЛАСТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ ВСЛЕДСТВИЕ ДЕФИЦИТА ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ

Чаще всего заболевание развивается при применении *антифолиевых антагонистов* (аминоптерин, аметоптерин, метотрексат, дихлорметотерин), некоторых *противосудорожных средств* (дифенилгидантоин, фенатоин, дилантин, центропил, комибал, метилфенилэтилгидратоин, мезантоин, примидон, эпанутин, тринурит, стелазин, люминал) и некоторых *химиотерапевтиков* (фурадантин, дараприм и пр.).

Патогенез. Антагонисты фолиевой кислоты препятствуют превращению ее в фолиновую и таким образом блокируют ее действие. Противоконвульсивные средства временно угнетают всасывание в кишечнике фолиевой кислоты (до 2-го часа от приема лекарства) и в сочетании с неполноценным питанием (недостаточное содержание фолиевой кислоты в пище) могут привести к развитию мегалобластического кроветворения (32, 74, 89). Механизмы действия фурантина и дараприма напоминают механизмы противосудорожных средств, но к мегалобластическому эритропоэзу приводят чаще в тех случаях, когда организму требуются более значительные количества фолиевой кислоты при беременности, в процессе роста (17, 40). Создавшийся недостаток фолиевой кислоты обусловливает диспропорцию в синтезе ДНК и РНК, причем развивается характерная для мегалобластического кроветворения диссоциация в созревании ядра и плазмы. Мегалобластическая анемия может наступить и во время гемолитического криза у лиц с дефицитом Г-6-ФД (87). Резорбция и активность вит. B_{12} во всех этих случаях обычно в норме.

Для *клинической картины* характерны слабость, легкая утомляемость, бледность кожи и слизистых. Обычно не обнаруживают желудочной ахилии, гунтеровского глоссита и фуникулярного миелоза. Всасывание в кишечнике остается ненарушенным. Картина крови показывает гиперхромную анемию, мегалоцитоз, макроцитоз, лейкоцитопению с гиперсегментацией нейтрофилов. Костный мозг — гиперпластичен и мегалобластоиден. Часто уровень билирубина и железа в сыворотке крови повышен. Количества стеркобилиногена в кале и уробилиногена в моче увеличены.

Диагноз ставят на основе анамнеза, клинических симптомов и изменений в периферической крови и костном мозге.

Анемия Аддисона—Бирмера отличается от лекарственной мегалобластической анемии по наличию гистаминорезистентной желудочной ахилии, положительному тесту Шиллинга при нагрузке радиоактивным

вит. B_{12}, понижению уровня вит. B_{12} в сыворотке, частому развитию фуникулярного миелоза и хорошим результатам лечения вит. B_{12}.

Лечение. При развитии мегалобластической анемии после применения антагонистов фолиевой кислоты необходимо прекратить прием этих лекарств и назначить фолиевую кислоту, что приведет к нормализации обмена. При лечении противосудорожными средствами целесообразно принимать в целях профилактики богатую фолиевой кислотой пищу. После развития мегалобластической анемии включают лечение препаратами фолиевой кислоты и вит. C, не прерывая противосудорожного лечения. Вит. B_{12} неэффективен.

Прогноз заболевания обычно благоприятен (49, 64, 69).

ЛЕКАРСТВЕННАЯ МЕГАЛОБЛАСТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ ВСЛЕДСТВИЕ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА B_{12}

Продолжительное применение П А С К может привести к нарушению всасывания вит. B_{12} и, в редких случаях, вызвать развитие мегалобластической анемии. Параллельное введение интринзик-фактора не приводит к нормализации. Уровень вит. B_{12} в сыворотке крови у 75% больных, принимающих ПАСК свыше 12 мес., снижено в соответствии с продолжительностью лечения. Мегалобластические анемии такого происхождения чрезвычайно редки, так как в человеческом организме имеются значительные запасы вит. B_{12}, которые в состоянии предупредить развитие анемии даже при блокаде резорбции вит. B_{12} в течение от 1 до 3 лет (16).

ЛЕКАРСТВЕННАЯ СИДЕРОБЛАСТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ

Продолжительное лечение *туберкулостатическими средствами* — П А СК, изониазид, римифон, неотебен, циклосерин и пиразинамид — может привести к тяжелым анемиям с образованием большого количества сидеробластов в костном мозге. Заболевание встречается очень редко, несмотря на широкое применение этих средств.

Патогенез. Изониазид связывается с вит. B_6 и образует пиридоксал-изоникотинилгидразон, который выводится с мочой. Получившийся дефицит вит. B_6 расстраивает первую фазу синтеза гема-связывания сукцинил Коэнзима А с глицином в дельта-аминолевулиновую кислоту, что приводит к недостаточному образованию копропорфирина и протопорфиринов в эритробластах и к накоплению в них железа.

Клиническая картина выражается развитием тяжелой анемии без данных гемолиза. Продолжительность жизни эритроцитов в норме. В костном мозге наблюдается гиперплазия красного ряда, причем 70—80% эритробластов представляют собой сидеробласты с грубозернистым или кольцевидным отложением железа вокруг ядра. Число сидероцитов в периферической крови растет; ретикулоциты в норме. Уровень железа в сыворотке высок, и позже может развиться гемосидероз в отдельных органах.

Надежные данные для постановки правильного диагноза дает тест с нагрузкой триптофаном. Нормально триптофан расщепляется до никотиновой кислоты. При дефиците вит. B_6 нагрузка триптофана вызывает увеличенное выделение ксантуреновой кислоты.

Болезнь необходимо *отдифференцировать* от других сидеробластических анемий, на которые не оказывает влияния лечение вит. B_6.

Лечение. Применение 200 мг пиридоксала в сутки приводит к ретикулоцитарному кризу и нормализации гемограммы и уровня железа в сыворотке крови. После этого можно продолжать применение туберкулостатических средств, вводя параллельно и вит. B_6 (11, 52, 72, 103).

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ ВСЛЕДСТВИЕ ЛАТЕНТНЫХ ЖЕЛУДОЧНЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЙ

Продолжительный прием *салицилатов* (аспирин и др.), резерпина, кофеина, бутазолидина и *кортикостероидов* может вызвать латентные кровоизлияния в желудок с последующим развитием железодефицитной анемии.

Точный *патогенетический механизм* лекарственных кровоизлияний в желудок еще не выяснен. При помощи ^{51}Cr было установлено, что около 74% лиц (больных и здоровых), принимающих аспирин, получают кровоизлияния в слизистую желудка. Количество кровопотери связано с общей дозой и частотой приема лекарства. Наблюдается и индивидуальная повышенная чувствительност к аспирину. Путем биопсии обнаруживали отек слизистой желудка — диффузные кровоизлияния без изъязвлений. Изменения в слизистой не развиваются параллельно с продукцией желудочного сока. У небольшой части больных с кровоизлияниями после лечения салицилатами развивается железодефицитная анемия. При кортикостероидном лечении известно и изъязвление слизистой желудка.

Клиническая картина. Развивается анемия с незначительным уменьшением количества эритроцитов и выраженным снижением уровня гемоглобина, с анизоцитозом, низким уровнем железа в сыворотке и отсутствием признаков гемолиза. Обнаруживают также изменения в слизистой полости рта и в ногтях — следствие хронического дефицита железа.

Лечение заключается в прекращении приема лекарств, поражающих слизистую желудка, в парентеральном введении препаратов железа (86).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ГИПО- И АПЛАЗИИ ЭРИТРОПОЭЗА

Самостоятельное лекарственное поражение эритропоэза встречается очень редко: иногда его можно связать с применением *сульфаниламидов, барбитуратов,* пирамидона, гидразида изоникотиновой кислоты, сальварсана, сантонина, Ol. Henopodii и др.

Патогенез заболевания невыяснен. Быть может, существует аналогия с лекарственным агранулоцитозом.

Клиническая картина. Чаще поражает детей, в анамнезе которых имеются данные на аллергичесий диатез — экзема, бронхиальная астма, эозинофилия, повышенная чувствительность к лекарствам. Заболевание может протекать остро или хронически. При острых формах в ходе лекарственного лечения в связи с инфекциями или хирургическим вмешательством обнаруживают исчезновение ретикулоцитов из периферической крови. В костном мозге отсутствуют эритробласты всех стадий развития. Встречаются единичные гигантские проэритробласты. Острая эритробластопения наступает часто при врожденной микросферицитарной анемии. Вследствие отсутствия первичного заболевания крови эритропоэз не понижается, поскольку кризы непродолжительны. После выздоровления наблюдается ретикулоцитарный криз.

Хронические формы проявляются прогрессирующей утомляемостью и пониженной трудоспособностью. Картина крови показывает тяжелую арегенеративную анемию, отсутствие или значительное уменьшение количества ретикулоцитов в периферической крови и незначительные изменения в количестве лейкоцитов и тромбоцитов. Данных на гемолиз не обнаруживают. В костном мозге наблюдается полное или почти полное отсутствие эритробластов.

Лечение заболевания такое же, как при панмиелопатии.

Прогноз не особенно благоприятен; выздоровления редки.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ПОЛИГЛОБУЛИЯ

При продолжительном лечении *кортикостероидами* наряду с другими проявлениями гиперкортицизма может развиться симптоматическая полиглобулия. Увеличение количества гемоглобина и эритроцитов умеренное и не доходит до высоких величин истинной эритремии. Число лейкоцитов и тромбоцитов в норме или несколько увеличено в отличие от выраженного лейкоцитоза со сдвигом влево и тромбоцитемией при истинной эритремии.

После прекращения кортикостероидного лечения полиглобулия исчезает без применения какого-либо особого лечения.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕЙКОПОЭЗА

Эти поражения составляют приблизительно 40% всех лекарственных поражений кроветворения. Возможность развития лейкоцитопении и агранулоцитоза отмечается у 1 до 10% людей, принимающих в течение продолжительного времени и периодически некоторые медикаменты. *Фенотиазиновые препараты* занимают ведущее место (50%) среди лекарств, поражающих гранулоцитопоэз. *Анальгетические, антибактериальные и тиреостатические средства* также довольно часто вызывают лейкопении и агранулоцитозы. Стоявшие прежде на переднем плане поражения гранулоцитарного ряда пирамидоном снизились до 8%. Нужно отметить, что редко наблюдаются лекарственные поражения

гранулоцитарного ряда, несмотря на широкое применение лекарств в практике. Интересно также и то, что есть лекарства, почти никогда не оказывающие вредного воздействия на гранулоцитопоэз, в то время как другие поражают его в первую очередь (56).

Не всегда существует зависимость между клинической выраженностью заболевания и дозировкой лекарства. Некоторые лекарства — пирамидон и др. — в различных, а иногда совсем минимальных количествах могут вызвать агранулоцитоз независимо от интервалов, через которые их принимают. Клинические проявления рецидивируют при каждом очередном приеме лекарства. Медикаменты другой группы (перседон, производные раувольфии и бутазолидин) могут иногда вызывать агранулоцитарные реакции, которые проходят спонтанно. Это следует учитывать при определении действующего лекарства, что в принципе является затруднительным.

Механизмы развития лекарственных лейкопений и агранулоцитозов не во всех случаях выяснены. Некоторые лекарства действуют иммуно-аллергически. Цитостатические средства нарушают гранулоцитопоэз, блокируя синтез ДНК и тормозя клеточное развитие. Нарушения в синтезе ДНК получаются в результате включения неактивных веществ в метаболитные цепи или по причине инактивации энзимов гликолитического цикла клеток.

Фенотиазиновые препараты действуют, по всей вероятности, на энзимные системы, вызывая расстройство или замедление нуклеинового синтеза и, соответственно, нарушая развитие и деление клеток. Исследования in vitro костномозговых клеток и культур показали, что хлорпромазин замедляет клеточное деление. С другой стороны, находят, что пролиферативный потенциал костного мозга снижается у больных с фенотиазиновой лейкопенией даже при отсутствии лекарства с вредным действием (20, 92, 102, 105).

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ИММУНО-АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ АГРАНУЛОЦИТОЗ

Чаще всего заболевание вызывают пирамидон и *сульфаниламидные препараты.*

Патогенез. Механизм развития этой формы лекарственного агранулоцитоза, вероятнее всего, иммуно-аллергического типа. На это указывают следующие данные:

1. Наличие продолжительного или повторяющегося контакта с вреднодействующим агентом.
2. Обнаружение в сыворотке больного веществ, которые в присутствии лекарства могут агглютенировать лейкоциты как этого больного, так и других, здоровых людей.
3. Наступление непродолжительной лейкопении у здоровых реципиентов после введения им сыворотки или крови больного (пассивная передача аллергии).
4. Развитие лейкопении и агранулоцитоза во время ремиссии после приема небольших количеств вредно действующего лекарства.

5. Положительный результат кожного теста после внутрикожного введения лекарства некоторым больным.

Предполагают, что вредоносный медикамент, являющийся в данном случае гаптеном, вступает в связь с некоторыми белками организма, и против полученного комплексного антигена образуются антитела. Вероятнее всего, лекарство связывается лабильно с белками самих лейкоцитов, и последовавшая реакция антиген-антитело приводит к клеточной агглютинации (14). Не следует исключать и возможности образования комплексных антител в плазме крови и их связывания с антигенами, что вызывает неспецифическое поражение лейкоцитов (75). Первичную фиксацию антител в лейкоцитах и их последующую агглютинацию двувалентным комплексным антигеном также можно иметь в виду при осуществлении реакции антиген-антитело (77).

Встречаются случаи с данными аллергического агранулоцитоза, но без наличия антител, что позволяет считать их присутствие в сыворотке больных непостоянным явлением. Быть может, правильнее всего было бы толковать этот факт как быстрое исчерпывание антител, требующее в отношении пирамидоновых агранулоцитозов около 12 часов (с момента приема лекарства), а в отношении сульфаниламидов — около 3—4 суток. Частота лекарственной аллергизации организма зависит, по всей вероятности, и от антигенной силы комплекса, образовавшегося при соединении лекарства с белком клетки. Антигенная сила пирамидон-протеинового комплекса больше по сравнению с остальными комплексными антигенами.

Принято считать, что изменения миелограммы вторичны и зависят от возможностей костного мозга в той или иной степени компенсировать изменения в периферической крови. Этим объясняются и различия в костномозговой находке — от гиперпластического, функционально активного или ингибированного костного мозга в начальных фазах до гипо- и апластического костного мозга в следующих фазах патологического процесса. Однако нельзя с уверенностью исключить и возможность непосредственного поражения молодых клеток гранулоцитарного ряда в костном мозге (36, 77, 98).

Клинические проявления аллергического агранулоцитоза обычно возникают через несколько часов после приема лекарства внезапным ознобом, повышением температуры, головной болью, мышечными болями, упадком сил, тошнотой, ускорением пульса, а иногда и коллапсом. Эти симптомы напоминают изменения, наблюдающиеся при анафилактических реакциях. В течение следующих дней развивается некроз слизистой полости рта. Чаще всего поражениям подвергаются миндалины, мягкое небо и десны. Реже наблюдаются поражения слизистых заднего прохода и влагалища. Лимфатические узлы на шее несколько увеличены.

Картина крови. Отмечается уменьшение количества (до полного отсутствия) гранулоцитов. Число лимфоцитов в начальной фазе несколько снижено, а в дальнейшем увеличивается. Позже, в особенности у более молодых, может наступить моноцитоз. Не наблюдается изменений в количестве эритроцитов и тромбоцитов. Реакция оседания эритроцитов ускорена. В крови больного обнаруживают лейкоагглютинины, функция которых обычно проявляется после добавления соответствующего лекарства. Тест Кумбса обычно положительный (рис. 22).

Костный мозг гиперпластичен с преобладанием молодых клеток агранулоцитарного ряда — миелобластов, промиелоцитов и молодых миелоцитов. Часто наблюдаются митозы. Отсутствуют более зрелые клетки — метамиелоциты и сегментированные нейтрофилы. В более

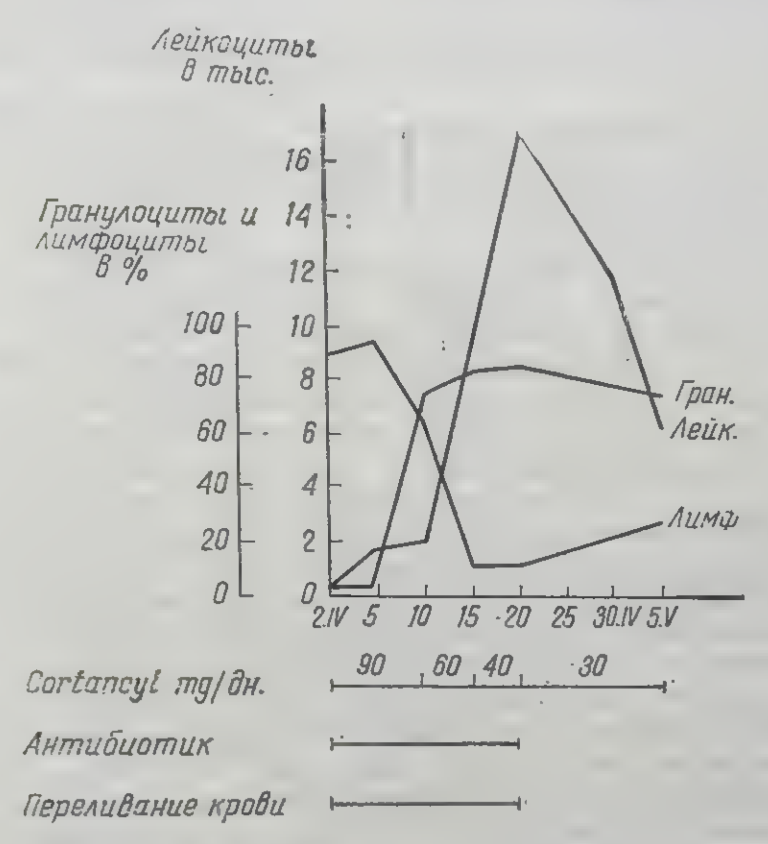


Рис. 22. Случай лекарственного иммуноаллергического агранулоцитоза.

поздних фазах заболевания костный мозг может стать гипопластическим с преобладанием лимфоретикулярных клеток и плазмоцитов. Клеточные элементы красного ряда обычно не подвергаются изменениям.

Заболевание отличается быстрым развитием и в течение нескольких дней или недель, если не прекратить прием лекарства, может окончиться смертью больного. Чаще, в особенности после прекращения приема лекарства, наступает восстановление: температура падает, некротические изменения исчезают, число лейкоцитов увеличивается и миелограмма приходит к норме. Часто после лейкопении наступает лейкоцитоз с появлением в периферической крови незрелых клеток до миелоцитов, промиелоцитов, а иногда и миелобластов. Позже картина крови вполне нормализуется.

Иногда, когда прием лекарства продолжается, агранулоцитоз может перейти в панмиелопатию.

При применении некоторых лекарств анафилактические проявления бывают легче; в таких случаях развивается лейкопения без признаков миелоидной недостаточности. Аллергический механизм тот же, что и при тяжелых реакциях.

Диагноз ставят на основании клинических и гематологических симптомов, появление которых связано с приемом данного лекарства. Наиболее надежным доказательством иммунного характера аллергического агранулоцитоза является обнаружение в сыворотке больного антител против собственных или инородных лейкоцитов. Биологический тест вторичной дачи подозреваемого лекарства и тест пассивного перенесения антител здоровому индивиду не всегда можно применить по причине связанного с этими пробами риска.

Отграничение иммуно-аллергического от токсического агранулоцитоза имеет значение для правильного проведения лечения. Заболевание нужно отдифференцировать и от некоторых симптоматических лейкоцитопений и агранулоцитозов.

Лечение. Прекращают прием лекарства. Если не известен в точности вредно действующий агент, прекращают прием всех лекарств, назначенных больному в момент появления первых симптомов. Для угнетения иммунных процессов и стимуляции гранулопоэза дают большие дозы кортикостероидных препаратов (кортансил по 1—2 мг/кг веса в сутки). При развитии инфекции назначают антибиотики — пенициллин по 2 000 000 в сутки, резистомицин по 1 г в сутки (внутримышечно) или сигмамицин по 1—2 г в сутки (внутривенно). Назначать антибиотик лучше всего после проверки на чувствительность бактериальной флоры, вызвавшей инфекцию. Следует также иметь в виду, что при отсутствии гранулоцитов эффективность антибиотиков снижена. При развитии кандидамикоза назначают микостатические средства. В целях борьбы с инфекцией можно прибегнуть и к переливанию лейкоцитарной массы, которую можно получить путем переработки крови 10—15 здоровых доноров. Полезным может оказаться и переливание 300—400 мл крови, взятой у больного хронической миелогенной лейкемией. Переливание цельной крови менее эффективно. При особо тяжелых формах в качестве последнего средства можно попытаться сделать заменное переливание крови. В хронически рецидивирующих случаях хороший эффект можно получить при вливании физиологического костного мозга. Средства, стимулирующие лейкопоэз (фолиевая кислота, фолиновая кислота, вит. B_6, B_{12}, лейко-4 и другие лекарства), также включаются в комплексную терапию, но редко дают хорошие результаты.

Профилактика. Необходимо исключить контакт больного с лекарством, на которое он в прошлом реагировал лейкопенией. При обнаружении тяжелой гранулопении больного целесообразно поместить в асептическую камеру для предупреждения развития инфекции. Применение гаммаглобулина по 0,5 мл/кг веса также может помочь в борьбе с инфекцией.

Прогноз большей частью благоприятен.

ТОКСИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ЛЕЙКОПЕНИЯ И АГРАНУЛОЦИТОЗ

Чаще всего их причиняют *цитостатические* и *фенотациновые препараты* и совсем редко — некоторые *антибиотики, сульфаниламиды, антигистамины, тирео-* и *туберкулостатики.* Характерной особенностью агра-

нулоцитозов, обусловленных приемом цитостатиков, является то, что они могут развиться у любого больного после приема определенного количества этих средств.

Клинические проявления развиваются постепенно. Отсутствует бурное начало, характерное для аллергического агранулоцитоза. Тяжесть за-

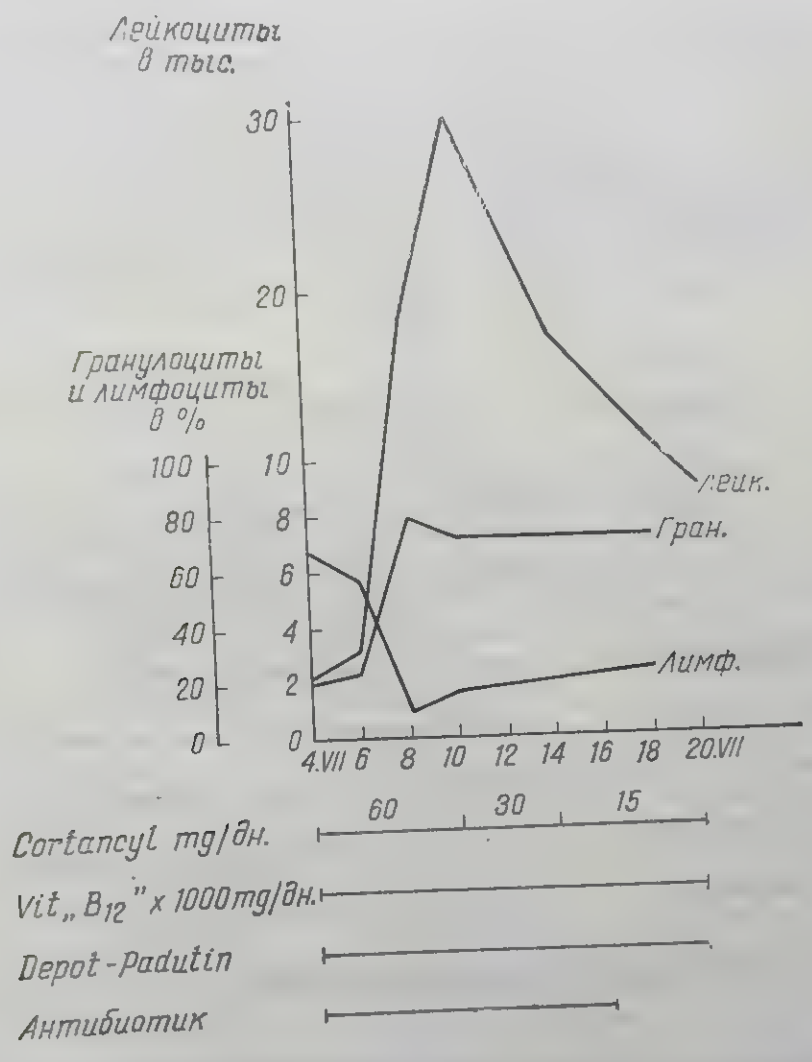


Рис. 23. Случай токсического лекарственного агранулоцитоза.

болевания зависит от величины дозы, продолжительности применения и индивидуальной чувствительности больного. Легкие формы протекают часто асимптоматично и с неопределенными жалобами — упадок сил, легкая утомляемость, головная боль и умеренное уменьшение количества лейкоцитов с гранулопенией, без существенных данных миелоидной недостаточности. Тяжелые формы выражаются в адинамии, повышении температуры, склонности к инфекциям, тяжелой лейкопении и сильным уменьшением (до полного исчезновения) гранулоцитов из периферической крови. Некротические изменения слизистых встречаются реже.

Большей частью наблюдается панцитопения, причем гранулопоэз подвергается наиболее тяжелым поражениям (рис. 23, 24).

Костный мозг обычно гипоцеллюлярен и, в частности, отличается уменьшением числа клеток гранулоцитарного ряда и отсутствием данных прекращения созревания клеток. Часто обнаруживают атипические ядра,

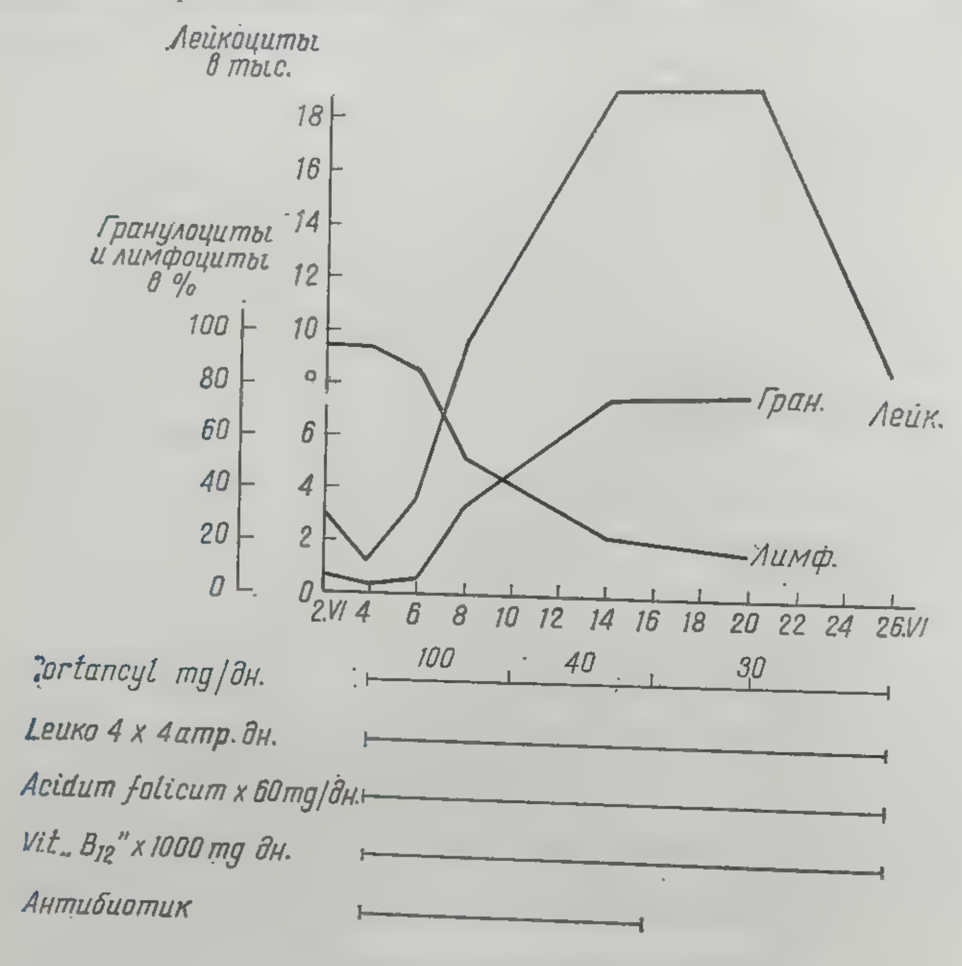


Рис. 24. Случай лекарственного агранулоцитоза.

разорванные ядра, двуядерные клетки гранулоцитарного ряда и патологические грануляции в цитоплазме. Реже костный мозг гипоцеллюлярен с ингибицией созревания. Последние изменения наблюдаются при винкобластиновом агранулоцитозе.

Диагноз заболевания ставят на основании данных анамнеза и клиники, а также и данных изменения крови и костного мозга.

В *диференциальнодиагностическом* отношении следует иметь в виду лейкопении при лучевых поражениях, коллагенозы и некоторые гемопатии. Считают, что каждый пятый случай тяжелого агранулоцитоза оказывается впоследствие бластной острой лейкемией (23, 109).

Лечение. При легких формах заболевания достаточно уменьшить или временно прекратить прием лекарства. При тяжелых формах ле-

чение вредно действующим средством следует прекратить. Для предупреждения инфекции применяют антибиотики широкого спектра действия, а для стимулирования гранулопоэза — большие дозы кортикостероидов (кортансил по 1—2 мг/кг веса в сутки) и общие цитостимулирующие средства (фолиевая кислота, вит. B_6, вит. B_{12}, лейко-4 и др.). Показания к вливанию крови, лейкоцитарной массы и костного мозга те же, что при иммуно-аллергическом агранулоцитозе.

Профилактика. Систематический контроль за количеством лейкоцитов при применении цитостатиков и других средств, о которых известно, что они могут нарушить лейкоцитопоэз. При уменьшении числа лейкоцитов приблизительно до 2000 в куб. мм следует принимать меры для предупреждения развития тяжелого агранулоцитоза (кортикостероиды и переливание крови). Параллельное применение цитостатиков и кортикостероидов уменьшает возможность нарушения гранулопоэза.

Смертельность при лекарственном агранулоцитозе составляет около 20% (2, 4, 6, 13, 16, 93).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ЛИМФОПЕНИЯ И ЭОЗИНОПЕНИЯ

Часто при лечении *кортикостероидами, АКТГ, радиоизотопами, рентгеновыми лучами* и *гамма-лучами* наблюдается некоторое уменьшение количества лимфоцитов. Вместе с тем наступает и инволюция лимфатической ткани, которая (инволюция) при более продолжительном лечении может достичь полной атрофии. Обычно малые лимфоциты чувствительнее и исчезают быстрее по сравнению с большими. Лимфопения может развиваться и при применении цитостатиков; вместе с тем наблюдается поражение и других клеток крови. Часто встречающиеся кортикостероидные лимфопения и атрофия лимфатической ткани и развивающееся параллельно с ними уменьшение количества эозинофилов, базофилов, моноцитов и плазматических клеток приводят, вероятнее всего путем нарушения синтеза белков и антител, к уменьшению устойчивости организма к инфекциям.

Клинические симптомы заболевания покрываются с так наз. синдромом пониженной сопротивляемости организма при лечении кортикостероидами. Характерной особенностью этих состояний является подчеркнутая склонность к инфекциям: фурункулы и нарывы на коже, воспалительные процессы дыхательной системы и мочевых путей, септические состояния, туберкулез, кандидамикоз, herpes zoster, ветряная оспа и др.

Лечение требует уменьшения до полного прекращения приема кортикостероидов и включения антибиотических, химиотерапевтических или антимитотических средств в зависимости от вида инфекции. Применение гаммаглобулина способствует преодолению инфекционных процессов.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ЛЕЙКОЦИТОЗЫ

Встречаются наиболее часто при лечении *кортикостероидами*, но описаны и случаи при приеме некоторых других лекарств: *сульфаниламидов, соединений мышьяка, солей золота.*

Патогенез этой реакции еще не выяснен. По всей вероятности, имеет значение индивидуальная чувствительность организма.

Лекарственные лейкоцитозы чаще всего *протекают* латентно. Количество лейкоцитов большей частью не превышает 10—12 тыс. в куб. мм. В дифференциальной формуле отмечается сдвиг влево, вплоть до миелобластов при более высоком лейкоцитозе. В таком случае следует поставить дифференциальный диагноз между лейкоцитозами в стадии выздоровления при агранулоцитозе, лейкоцитозах при инфекционных заболеваниях и начальным миелозом.

Легкие формы лекарственных лейкоцитозов не требуют особого *лечения*. При выраженных же формах нужно прекратить прием вредно действующего медикамента.

Прогноз заболевания благоприятен (9, 31, 47, 104, 106).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ЛЕЙКОЦИТОЗЫ С ЛИМФАДЕНОМЕГАЛИЯМИ

К этой группе заболеваний относятся:

1. Лейкемоидные эозинофильные реакции, вызываемые пенициллином, стрептомицином, сульфаниламидами и тиоурацолом, а реже террамицином, изоникотиновой кислотой, гепарином, инсулином и АКТГ.

2. Лейкемоидные моноцитарные реакции, вызываемые ПАСК, хлордиазепоксидом (либриум) и фенобарбиталом.

3. Лейкемоидные реакции с изменениями в лимфатических узлах, напоминающими при гистологическом исследовании системные заболевания лимфатической ткани; они вызываются *гидантоиновыми производными*, и, в частности, мезантоином.

Патогенез. Это аллергические реакции, не выясненные в отношении отдельных форм. Развивающийся при лечении гидантоиновыми производными синдром явно связан с диссеминированной красной волчанкой, тем более что и она может иногда быть вызвана применением этих препаратов. Описанные реакции отличаются от типичной красной волчанки по лейкоцитозу, всегда появляющемуся в начале их. Характерные для волчанки тесты здесь обычно отрицательны.

Клиническая картина. Через несколько дней после начала лечения перечисленными лекарствами появляются фебрильная температура, боли в суставах и мышцах, экзантема (не всегда) и увеличение лимфатических узлов, печени и селезенки. Нередко наблюдается желтуха с клиническими признаками интрагепатального холестаза. Картина крови показывает увеличение числа лейкоцитов, доходящего до 50 000 в куб. мм. При эозинофильных реакциях процент эозинофилов может достигнуть 70; при моноцитарных реакциях процент моноцитов доходит до 20, а их морфологическое отграничение от клеток Пфейфера затруднительно. Структурные изменения в лимфатических узлах, обусловленные приемом гидантоиновых препаратов, выражаются в разрастании ретикулогистиоцитарных клеток, очаговом некрозе с эозинофильной инфильтрацией, подчеркнутом клеточном полиморфизме, больших нуклеолах в ядрах и

митозах. Обнаруживаются клетки величиной 50 микронов, сильно напоминающие клетки начальной лимфогранулемы. После прекращения лечения эти изменения полностью исчезают.

Дифференциальный диагноз. Лекарственную эозинофильную реакцию следует отграничить от эозинофилии, которая может развиться при пищевой аллергии, аскаридозе и некоторых других болезнях.

Моноцитарные реакции можно отдифференцировать от инфекционного мононуклеоза по отрицательной реакции Пауля—Бюннеля. Выраженная моноцитарная реакция вместе с увеличением лимфатических узлов, печени и селезенки наблюдаются и при бруцеллезе, туляремии, токсоплазмозе и гистоплазмозе. Отграничение этих болезней от лекарственного моноцитоза производят при помощи серологических тестов. Моноцитарные лекарственные реакции следует отдифференцировать и от лимфоцитоза при коклюше, и от плазматичноклеточных реакций при краснухе. В дифференциальнодиагностическом отношении следует иметь в виду и моноцитарную реакцию, которая может появиться при агранулоцитозах.

Изменения, наступающие в лимфатических узлах при приеме гидантоиновых препаратов, иногда трудно отличить от изменений при лимфогранулеме, лимфосаркоме и ретикулосаркоме.

Лечение. После прекращения приема вредно действующих лекарств общие симптомы исчезают, температура приходит к норме, лимфатические узлы уменьшаются до нормальных, картина крови нормализуется. Применение кортикостероидов сокращает сроки течения заболевания. При новом приеме лекарства возможен рецидив (42, 66).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ТРОМБОПОЭЗА

Тромбоцитопения — сравнительно более редкое и менее опасное поражение кроветворения. Данные Американской медицинской ассоциации за период 1957—1963 гг. показывают, что заболевание наиболее часто обусловлено приемом хинидина, *сульфаниламидных препаратов,* хлортиазида и хлорамфеникола. Эти поражения большей частью иммуно-аллергического типа. Не совсем редки и токсические лекарственные тромбоцитопении (56).

При лекарственных тромбоцитопениях наряду с уменьшением числа тромбоцитов наступают, по всей вероятности, и функциональные изменения в адгезивности, агрегации и «вискозном» метаморфозе тромбоцитов (29, 35, 38, 48, 76, 91).

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ИММУНО-АЛЛЕРГИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ

Заболевание является одной из частых форм иммуно-аллергических цитопений. В настоящее время ведущее место среди лекарств, вызывающих это заболевание, занимает хинидин. В прошлом аллергическая тромбоцитопения чаще всего связана с применением седормида и хинина.

В большинстве случаев аллергизирующее лекарство принимают в течение недель и месяцев без никаких поражений; и внезапно, после приема незначительного количества, выявляются симптомы тромбопенической пурпуры. Первый приступ бывает обычно легким, очень редко — тяжелым или смертельным. Чаще всего устанавливают повторяющиеся геморрагические приступы, каждый следующий сильнее предыдущего, и всегда эти приступы связаны с приемом лекарства. Если не прекратить прием лекарства, то могут наступить необратимые поражения тромбопоэза.

Иммуно-аллергическую этиологию заболевания связывают со следующими данными:

1. Наличие сенсибилизирующего лекарства, вызывающего заболевание.

2. Обнаружение в сыворотке больного антител, которые в присутствии вредно действующего лекарства агглютинируют тромбоциты.

3. Развитие тромбопении у здорового реципиента после переливания плазмы или крови больного (пассивное перенесение аллергии).

4. Развитие тромбопении во время ремиссии после нагрузки небольшими количествами вредно действующего лекарства.

Механизм развития иммунных тромбопений аналогичен механизму остальных иммунных цитопений. Согласно одной теории, реакция антиген—антитело протекает в плазме крови. Образовавшийся комплекс антигена-антитело отлагается на тромбоцитах, вызывая их разрушение (непрямое поражение) (75). Это создает возможность провести параллель между аллергической медикаментозной тромбопенией и анафилактическими реакциями организма, что не вполне соответствует действительным результатам. Согласно другой теории, комплексный антиген образуется в плазме крови, отлагается на тромбоцитах и там, после связывания с антителами, развиваются процессы, разрушающие тромбоциты (прямое поражение) (77). Согласно третьей теории медикамент первично фиксируется на тромбоцитах, связывается с белками клетки и против полученного комплексного антигена образуются антитела. Реакция антиген—антитело протекает и в самих тромбоцитах и приводит к их разрушению (прямое поражение) (14). Эта теория лучше объясняет различия в течении тромбопении между аллергическим шоком и лекарственной аллергической тромбопенией. При помощи этой теории можно лучше всего истолковать наблюдаемые при аллергической лекарственной тромбопении поражения мегакариоцитов и эндотелия сосудов. Связывание лекарства с поверхностью тромбоцита вполне реально вследствие существующего между ними контакта (79) (рис. 25).

Непосредственное разрушение тромбоцитов происходит путем агглютинации и лизиса в кровеносных сосудах. Предполагают и наличие увеличенного фагоцитоза пораженных тромбоцитов в селезенке — там, где образуется наибольшее количество антител (15).

В костном мозге обнаруживают и увеличение количества мегакариоцитов (прил. 6). Эта картина усиленного тромбопоэза является выражением компенсаторного стремления костного мозга к восстановлению нормальной концентрации тромбоцитов в периферической крови. Нельзя с уверенностью исключить и возможность прямого поражения мегакариоцитов. Продолжительные тромбопении, встречающиеся иногда после

однократного приема того или иного лекарства, можно объяснить либо параллельным поражением мегакариоцитов, либо функциональным истощением мегакариоцитного ряда вследствие повышения требований к нему.

Клинически картина одинакова, независимо от вида принимаемого лекарства. Обычно через 6—24 ч. после приема появляются признаки

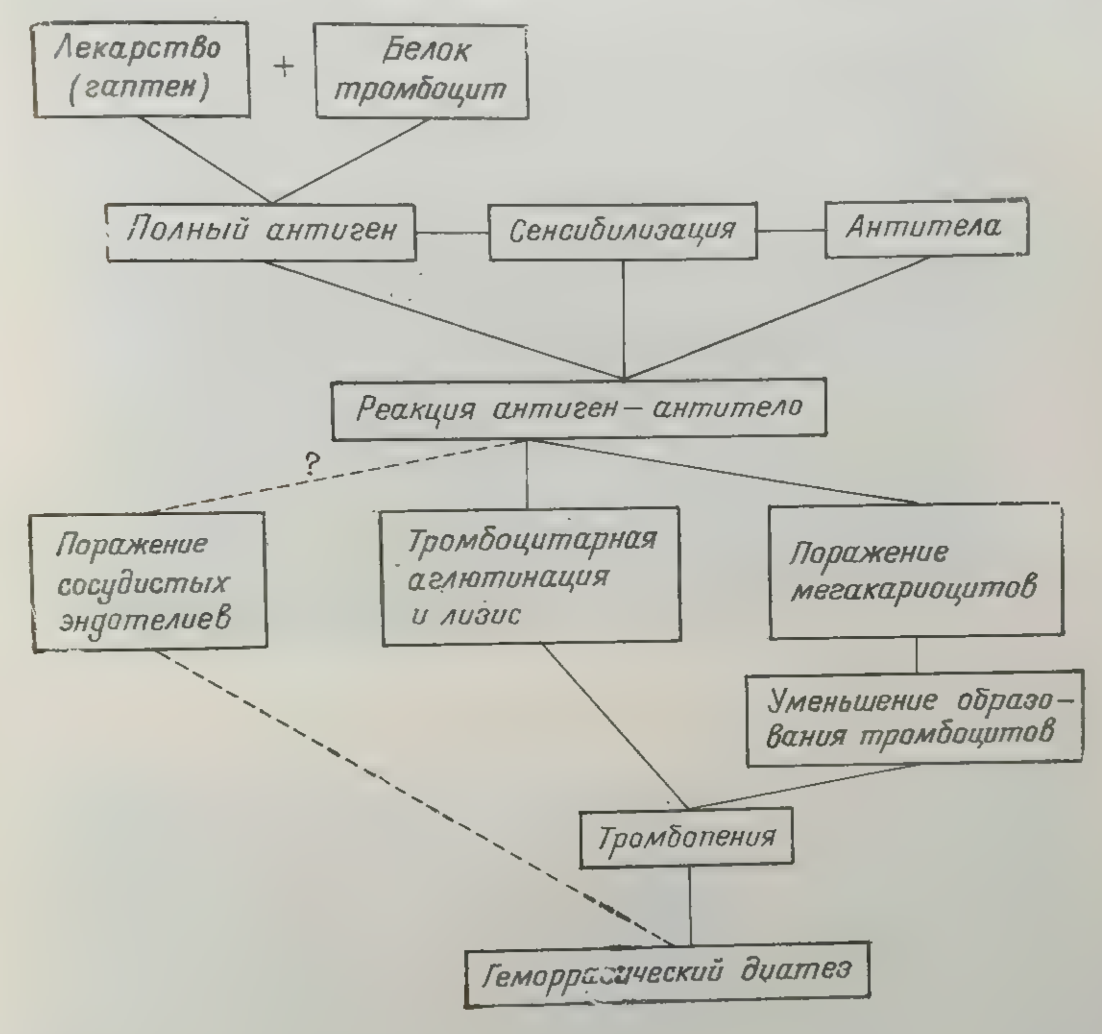


Рис. 25. Механизм аллергических тромбопений.

геморрагической пурпуры. Кожные изменения величиной до 1 мм в поперечнике не выступают над поверхностью кожи — налицо экстравазальные изменения без воспалительной сосудистой реакции. Поражения чаще всего наблюдаются на нижних конечностях вследствие участия в формировании пурпуры гемодинамического давления. Генерализованное высыпание встречается реже. Одновременно с кожными изменениями наблюдаются и кровоизлияния в слизистые – эпистаксис, гингиворрагия и, реже, гематурия, гематемез и melaena. В некоторых случаях кровотечения в слизистые преобладают над кожными симптомами. Кровоизлияния в паренхиму и мозг редки. Общее состояние обычно неплохое, температура в норме. Из гематологических изменений наиболее характерным

является снижение количества тромбоцитов до 30 000 в куб. мм, а чаще и ниже. Время кровотечения увеличено, отсутствует ретракция сгустка, капиллярная устойчивость снижена. Тромбэластограмма показывает удлинение времени реакции и уменьшение максимальной амплитуды (рис. 26). Число лейкоцитов и эритроцитов в норме. Только при

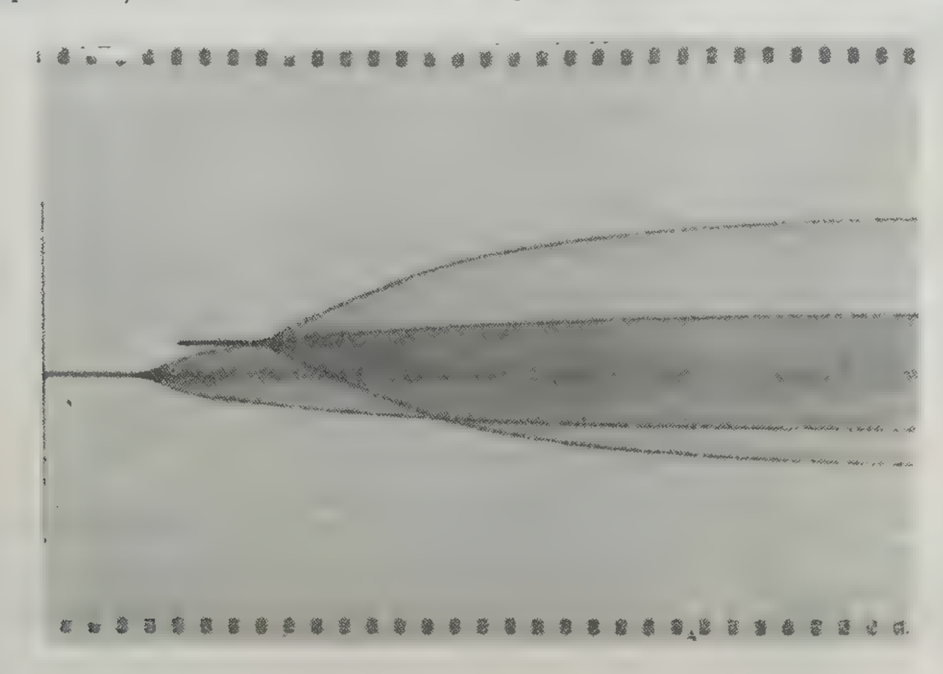


Рис. 26. Тромбэластограмма при тромбопении.

обильных кровоизлияниях отмечается уменьшение гемоглобина и эритроцитов. В костном мозге обнаруживают увеличение количества нетромбогенных мегакариоцитов. Исследование при помощи меченных ^{51}Cr тромбоцитов указывает на укороченную продолжительность жизни тромбоцитов; разрушение тромбоцитов при тяжелых формах заболевания происходит в основном в печени, а при легких формах — в селезенке.

После прекращения приема лекарства и в особенности после начала кортикостероидного лечения клинические проявления быстро регрессируют и на 7-й день пробы гемостаза приходят к норме (73). Если не прекратить приема лекарства, кровоизлияния усиливаются, появляются большие гематомы, величины гемоглобина и эритроцитов прогрессирующе снижаются и может наступить смерть.

Диагноз ставят на основании данных анамнеза и клиники, изменений в картине крови и гемостаза и положительных результатов некоторых тестов, отражающих механизмы патологического процесса — агглютинацию тромбоцитов, лизирование тромбоцитов, преципитационные реакции, фиксирование комплемента, антиглобулиновое исчерпывание и иммуноэлектрофоретическую и ультрацентрифугическую характеристику антител. Иммуноглобулины при поражении тромбоцитов хлоротиазидом — JgM, при поражении рифампицином — JgM и JgG, а при поражении всеми остальными лекарствами — JgG. Иммунофлюоресцентный метод, холодовая агглютинация, угнетение лейкоцитарной миграции и

лимфоцитарной трансформации также могут способствовать постановке верного диагноза (72а). Диагноз можно подтвердить и при помощи биологического теста — развитие тромбоцитопении у больного при вторичном применении вредно действующего лекарства или же у здорового добровольца путем вливания плазмы или крови больного. Биологический тест связан с некоторым риском и поэтому применяется редко (106).

Заболевание следует *отдифференцировать* от токсической эссенциальной и аутоиммунной тромбопении, от тромбопении при пищевой и бактериальной аллергии, от начального гиперспленизма и васкулярных пурпур. Это отдифференцирование иногда весьма затруднительно (3, 60, 76).

Лечение. Нужно прекратить прием соответствующего лекарства. Для угнетения иммунных процессов применяют кортикостероиды (кортансил 1—1,5 мг/кг веса). Вит. С, вит. А, рутин и кальций надежных результатов не дают. Вливание свежей цитратной крови, сохранявшейся в силиконизированных сосудах, может оказать благоприятное влияние на геморрагические проявления. Переливание тромбоцитарной массы может дать положительный результат в случаях с более значительными и непрекращающимися кровоизлияниями.

Профилактика. При продолжительном приеме лекарств, которые могут оказать вредное влияние на кроветворение, нужно контролировать и число тромбоцитов. Первые признаки заболевания должны послужить сигналом для полного или временного прекращения лечения.

Прогноз в большинстве случаев благоприятен. При кровоизлиянии в мозг исход неблагоприятен.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТОКСИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ

Заболевание вызывают обычно *цитостатики,* хлорамфеникол, *сульфаниламиды* и некоторые *органические растворители* (бензин, бензол и др.), непосредственно поражающие тромбопоэз. Механизм поражения тромбопоэза рядом других лекарственных веществ неизвестен.

Клинически заболевание чаще всего проявляется в виде медленно развивающегося геморрагического диатеза после продолжительного применения некоторых лекарств. В начале наблюдаются спонтанные или вызванные травмами петехии и кровоподтеки, которые могут пройти без лечения. Впоследствии кожные изменения становятся более диффузными и часто рецидивируют. В выраженных случаях, в особенности при лечении цитостатиками, наступают и кровоизлияния в слизистые. Со стороны периферической крови обнаруживают тромбоцитопению и нарушение коагуляционных проб — удлинение времени кровотечения, отсутствие ретракции сгустка крови, уменьшение капиллярной устойчивости, изменения тромбэластограммы. Иногда наблюдается уменьшение числа лейкоцитов и эритроцитов — признак наступающей панцитопении. В костном мозге находят уменьшение мегакариоцитов. Иногда наступают и изменения в их структуре. Реже поражения наблюдаются и в остальных клетках крови.

Диагноз заболевания ставят на основе анамнеза, клинических и гематологических данных.

Лечение. Прекращают или уменьшают дозу лекарства в зависимости от тяжести процесса и причин, потребовавших данного лечения. При более крупных кровоизлияниях делают переливание свежей цитратной крови и тромбоцитарной массы. При наличии условий, применяют и локальный гемостаз с компрессией, гемостатической губкой или сухим тромбином. Для восстановления нарушенного гемопоэза применяют кортикостероиды (кортансил по 1—1,5 мг/кг веса) и цитостимулирующие средства (фолиевая кислота по 30—40 мг в сутки, вит. B_6 по 100—150 мг, вит. B_{12} по 1000 γ и др.).

Описаны единичные случаи, когда большие дозы кортикостероидов усугубляют тромбоцитопению, а при прекращении лечения или уменьшения их доз число тромбоцитов увеличивается (33).

Профилактика. Систематический контроль за гемопоэзом при применении цитостатиков. При слабом уменьшении числа тромбоцитов часто достаточно уменьшить дозу цитостатика, чтобы предупредить развитие тяжелой тромбоцитопении.

Прогноз при легких формах благоприятен, но в тяжелых случаях можно ожидать и смертельного исхода.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

Некоторые лекарства и метаболиты оказывают поражающее действие на функции тромбоцитов, вызывая нарушения гемостаза, но не снижая количества тромбоцитов. Эти вещества могут действовать на наружную часть трехслойной мембраны тромбоцита, на всю мембрану, на клеточный метаболизм, или механизм их действия остается невыясненным.

Наружная поверхность тромбоцитарной мембраны нормально адсорбирует большое количество плазменных белков. *Декстраны* и другие *макромолекулярные соединения* также адсорбируются мембраной, вытесняют другие вещества, блокируют места прикрепления и изменяют функции тромбоцитов. Этот эффект слабо выражен in vitro, но плазма, взятая у больного, леченного декстраном, дает слабую реакцию на некоторые тесты для исследования функций тромбоцитов. С другой стороны, декстраны оказывают благоприятный еффект при клиническом предупреждении тромбообразования, а вместе с тем могут в экспериментальных условиях вызвать тромбоэмболические осложнения. Описанные противоречия до сих пор еще не получили удовлетворительного объяснения. Подобным действием обладает и поливинилпиролидон. Гепарин, будучи веществом с отрицательным электрическим зарядом, обладает не особенно выраженным эффектом в отношении тромбоцитов in vivo и in vitro; однако, имеются данные о том, что он подавляет пусковой механизм тромбоцитарных функций, удлиняет время кровотечения и уменьшает послеоперационное образование тромбозов.

На всю мембрану тромбоцитов оказывают действие противовоспалительные, нестероидные лекарства (аспирин, индометацин, амидопирин, ибупрофен, декстропропоксифен, мефенаминовая и меклофенаминовая кислоты), обладающие, кроме того, и антипиретическим, анальгетическим и урикозурическим эффектом. Противовоспалительные лекарства задержи-

ваются на более продолжительное время в крови и угнетают синтез простагландина. Последний необходим для поддерживания правильной функции тромбоцитов, и уменьшение его количества приводит к снижению концентрации циклического аденозинмонофосфата (АМФ) и аденозиндифосфата (АДФ), что, в свою очередь, замедляет адгезивность тромбоцитов. Адреналин увеличивает способность тромбоцитов склеиваться, воздействуя на циклический АМФ и аденилатат-циклазу. Контакт тромбоцитов с адреналином или с коллагеном вызывает описанные изменения, которые считаются функцией тромбоцитарой мембраны и обозначаются как пусковой или освобождающий (release) механизм. Этот именно механизм угнетается противовоспалительными средствами. Продолжительность их эффекта 7 дней. Точнее аспирин угнетает коллагенную глюкозил-трансферазу тромбоцитарной мембраны и может вызвать кровоизлияния, а, по всей вероятности, обладает и качествами средства антитромботического действия. Подобным аспирину действием обладают фенилбутацон, сульфинпирацон и *некоторые транквилизаторы*, антигистамины и антидепрессанты. *Барбитураты*, кокаин и *газовые анестетики* оказывают действие на липиды тромбоцитарной мембраны с аналогичными последствиями в отношении функции тромбоцитов.

Тромбоцитопатии могут обусловливаться и воздействием на клеточный метаболизм. Увеличение АДФ, наступающее при повреждении тканей, оказывает обратное действие на тромбоциты, снижая их способность к адгезии и агрегации. Таким же является эффект увеличения циклического АМФ. *Некоторые метилксантины* (кофеин, теобромин и аминофилин) способствуют увеличению циклического АМФ в тромбоцитах путем угнетения фосфодиэстеразы и замедлению АДФ-индуцированной агрегации in vitro. Серотонин усиливает тромбоцитную агрегацию in vitro. Резерпин и антигистамины — прометазин и дифенилгидрамин, угнетают эффект серотонина. Адреналин и норадреналин обладают действием, подобным действию серотонина, как in vitro, так и in vivo. Уабаин, дигитоксин, папаверин и винкристин угнетают функцию тромбоцитов путем поражения микроканальцев клеточной мембраны (80а).

Клиника заболевания выражается в склонности к геморрагиям тромбоцитопенического типа при нормальном или незначительно сниженном количестве тромбоцитов. *Диагноз* строится на основе специфических тестов на исследование функций тромбоцитов — адгезии и агрегации тромбоцитов, изменений количества инградиентов, принимающих участие в тромбоцитарных функциях. *Дифференциальный диагноз* с врожденными и идиопатическими тромбоцитопатиями труден.

Болезнь протекает большей частью благоприятно. Своевременное удаление поражающего агента приводит к прекращению геморрагических явлений. Лекарственные тромбоцитопатии часто протекают бессимптомно, и лишь путем направленного лабораторного поиска можно установить нарушение функций тромбоцитов.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПАНЦИТОПЕНИЯ И ПАНМИЕЛОПАТИЯ

Целостное поражение кроветворения с развитием гипо- или апластического синдрома является одной из наиболее частых форм лекарственных гемопатий. Изучение 700 больных Американской медицинской ассоциацией за период с 1957 по 1964 г. показало, что у 45% всех больных развилась апластическая анемия после лечения хлорамфениколом. Было также установлено, что поражения гемопоэза этим антибиотиком вообще весьма редки — около 1 на 100—200 тыс. леченных больных. Бензин является наиболее сильным гематотоксическим агентом, но тяжелые костномозговые аплазии, вызывавшиеся им в прошлом, теперь сведены до минимума. К тотальным поражениям может привести и большинство лекарств, причиняющих агранулоцитоз и тромбопению.

Механизм развития лекарственных панцитопений и панмиелопатий в значительном числе случаев остается не вполне выясненным. У одних больных в основе лежит реакция повышенной чувствительности к данному лекарству, а у других — токсическое поражение кроветворения.

Хотя и редко, лекарственная гипо- и аплазия костного мозга заканчиваются картиной острого лейкоза, в связи с чем вероятность лейкозогенного действия некоторых лечебных средств (хлорамфеникол, сульфаниламиды, фенилбутазон, бензин ионизирующая радиация) не исключена. В некоторых случаях у больных с апластической анемией, вызванной хлорамфениколом, обнаружены данные поражения стволовых клеток — уменьшение их числа, образование клеток с сокращенной переживаемостью, поражение синтеза ДНК с последующими мутационными изменениями и оформлением генетически новой клеточной популяции лейкемического типа (111). Действие бензина на костный мозг иногда протекает с начальной, преходящей пролиферативной клеточной фазой и последующим прерыванием митозов в стадии метафазы (колхицино-подобным действием), ядерными изменениями в стадиях анафазы (хромосомные аномалии, полиплоидизм, анеуплоидизм), т. е. изменениями лейкемического типа. Следовательно, костномозговая депрессия, вызванная воздействием бензина, может иметь следствием образование новой абнормальной лейкемической клеточной ветви (90а).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПАНЦИТОПЕНИЯ И ПАНМИЕЛОПАТИЯ ВСЛЕДСТВИЕ ПОВЫШЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Идет речь о поражении кроветворения у лиц с повышенной чувствительностью к некоторым широко применяемым лекарствам. В отличие от цитостатиков эти лекарства очень редко вызывают панцитопении, и поэтому развитие последних трудно предусмотреть. Большей частью панцитопения возникает после продолжительного приема данного лекарства, но не исключена и возможность развития поражений уже при первом соприкосновении с действующим агентом. У некоторых больных не обнаружено данных повышенной чувствительности, и, по всей вероятности, в подобном случае имеют место угнетение клеточных энзимов или изме-

нения в нормальном клеточном метаболизме с последующим прекращением созревания. Развитие заболевания связано и с величиной дозы лекарства. Описаны случаи смертельных панмиелопатий у детей после приема общей дозы 2—3 г хлорамфеникола, но в большинстве случаев общая доза значительно выше — 140 г при 5 до 12 г в сутки. Хлорамфеникол вызывает вакуолизацию в плазме эритробластов и миелоидных элементов. Обычно эти изменения зависят от насыщения организма антибиотиком и появляются после того как концентрация его в сыворотке крови достигнет до 25 мг на 100 мл. Если вакуолизация цитоплазмы будет своевременно обнаружена и прием лекарства прекращен, наступит нормализация морфологических изменений в костном мозге. Вакуолизация задерживается гораздо дольше в эритробластах и быстро исчезает из цитоплазмы миелоидных клеток, по всей вероятности, в связи с ускоренным течением процессов обмена и созревания в последних. Принято считать, что вакуолизация является признаком токсического действия хлорамфеникола. В следующей фазе заболевания наступает нарушение созревания, характеризующееся гиперцеллюлярным костным мозгом. Позже развивается костномозговая гипоплазия (55, 58, 70, 90, 107).

Согласно предположениям некоторых авторов, вызываемая хлорамфениколом панцитопения протекает в двух формах. При первой обнаруживают задержку кроветворения и гиперцеллюлярный костный мозг, а при второй — гипо-, соотв. аплазию костного мозга. Обе формы протекают независимо одна от другой. Возможности излечения при первой форме гораздо большие, чем при второй (56).

Клиническая картина. Чаще всего болезнь проявляется общим недомоганием, упадком сил, головной болью, температурой; возможны воспалительные некротические изменения в полости рта. В большинстве случаев на фоне развивающегося агранулоцитоза наблюдаются признаки костномозговой недостаточности. Нарушения тромбопоэза выражаются в кровоизлияниях, вначале петехиального типа, а позже охватывающих слизистые и другие ткани. При рассасывании более крупных гематом билирубин в сыворотке может увеличиться до 2—3 мг%. В некоторых случаях ведущим признаком может стать тромбоцитопеническая пурпура. Нарушения в эритропоэзе появляются позже.

Картина крови показывает анемию, преимущественно нормохромного типа, анизоцитоз и полихромазию. Число лейкоцитов снижено до 1000 в куб. мм, а в дифференциальной формуле наблюдается нейтропения с лимфоцитозом. Число тромбоцитов падает ниже 100 000 в куб. мм. Геморрагический диатез развивается после падения числа тромбоцитов ниже 30 000 в куб. мм.

Костный мозг обычно в малом количестве или вообще не поддается аспирации при пунктировании костей. Часто в пунктате обнаруживают частицы мозга, богатые жиром. В мазках находят единичные эритробласты и элементы миелоидного ряда. Мегакариоциты большей частью отсутствуют. Часто наблюдается реактивное разрастание лимфоретикулярных и плазматических клеток. Реже обнаруживают гиперплазию костного мозга, и в некоторых из этих случаев эритропоэз может развиться в мегалобластическом направлении. В ходе заболевания гиперпластический костный мозг остается неизменным или переходит в гипо-апластическую фазу. Панцитопении с гиперпластическим костным мозгом часто проте-

кают со спленомегалией. Лекарственная панмиелопатия может сочетаться и с синдромом пароксизмальной ночной гемоглобинурии (34, 88).

Диагноз заболевания ставят на основании клинических и гематологических сдвигов, связанных с применением лекарства или группы лекарств, о которых известно, что могут вызывать поражения кроветворения.

Дифференциальный диагноз необходим для отграничения от идиопатической и токсической панмиелопатий и симптоматической панцитопении при остром лейкозе, ретикулезе, раковых метастазах костного мозга и некоторых формах диссеминированной красной волчанки. Начальную фазу лекарственной панмиелопатии также следует отдифференцировать и от изолированных поражений кроветворения — агранулоцитозов и тромбопений. Решающее значение в распознавании симптоматических панцитопений и системных заболеваний крови имеют данные пунктата из грудины, указывающие на наличие метапластического или метастатического процесса (25, 43, 94).

Лечение. Прекращается прием вредно действующего лекарства. В острой фазе, если необходимо, применяют средства против анафилактических проявлений — аналептики и антигистамины. Для стимуляции гемопоэза назначают кортикостероиды (кортансил по 1—2 мг/кг веса в сутки). При наличии данных инфекции применяют антибиотики широкого спектра действия и антимитотические средства. При панмиелопатиях, вызываемых солями золота, применяют BAL. Влияние свежей крови, а также пересадка костного мозга входят в комплексное лечение. Частые переливания крови, в особености в затяжных случаях, могут привести к развитию вторичного гиперсидероза с тяжелыми поражениями сердечной мышцы, селезенки и поджелудочной железы вследствие отложения в них соединений железа. Для лечения этих состояний применяют десфериоксамин (десферал) по 500 до 1000 мг в сутки внутримышечно (51, 108). Частые переливания крови могут также привести к развитию геморрагического диатеза вследствие образования в крови антикоагулянтов.

Профилактика. Необходимо осторожно применять лекарства, которые в состоянии вызвать нарушения кроветворения. Хлорамфеникол следует применять для лечения тяжелых инфекций лишь в тех случаях, когда другие антибактериальные средства оказались безрезультатными.

Прогноз в легких формах благоприятен. Тяжелые формы, в особенности вызванные хлорамфениколом, дают свыше 50% летальности.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ТОКСИЧЕСКИЕ ПАНЦИТОПЕНИЯ И ПАНМИЕЛОПАТИЯ

Наиболее частые причины этих заболеваний — *цитостатические и антиметаболические средства.* Характерным для действия этих лекарств является то, что при обычной дозировке они могут вызвать панцитопению в любом организме. Как уже было указано, эта особенность заметно отличает цитотоксические поражения кроветворения от панцитопений, вызываемых другими лекарствами: в последнем случае действующий агент обычно безвреден и лишь иногда причиняет панцитопению.

Клиническая картина заболевания обычно развивается медленно с проявлениями панцитопении. Нередко ведущими симптомами являются геморрагический диатез и анемия. Параллельно с ними или несколько позже появляются и признаки гранулопении.

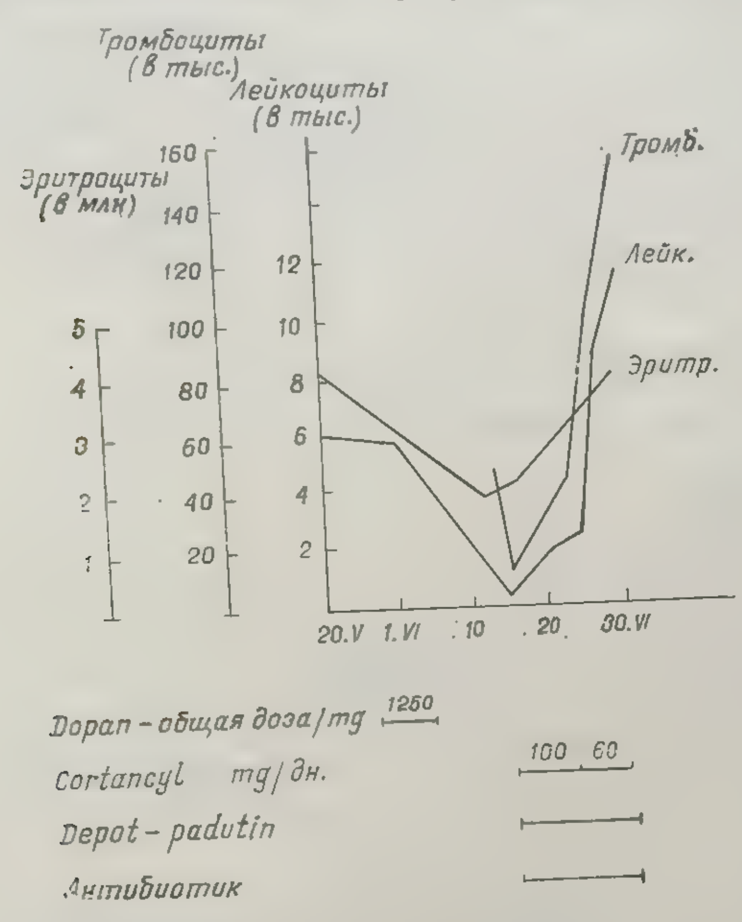


Рис. 27. Случай токсической панцитопении.

В картине крови отмечаются тромбопения, анемия, лейкопения, нейтропения, лимфоцитоз и анэозинофилия. В костном мозге в зависимости от тяжести процесса обнаруживают гипо- и аплазию гемопоэтической ткани и разрастание лимфоидной ретикулярной ткани (рис. 27).

Диагноз и *дифференциальный диагноз* ставят на основе тех же критериев, что и при других лекарственных цитопениях.

Лечение. Необходимо уменьшение дозы или прекращение приема цитостатика в зависимости от степени поражения. Комплексная терапия и профилактика проводятся таким же образом, как при лекарственной панцитопении, возникшей в результате повышенной чувствительности.

Прогноз при начальных формах заболевания и своевременном ограничении цитостатика благоприятный, а в тяжелых и далеко зашедших случаях — неблагоприятный.

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ОСТЕОМИЕЛОФИБРОЗ

Продолжительное применение некоторых из менее сильно действующих и хорошо переносимых *цитостатиков* может привести к развитию остеомиелофиброза. Чаще всего это доброкачественно протекающая форма хронической миелогенной лейкемии, в отношении которой исключена возможность наличия первичного остеомиелофиброза. Обычно на фоне продолжительной ремиссии, полученной при лечении милераном, наблюдаются признаки возрастающей спленомегалии при незначительных изменениях в картине крови. При гематологическом исследовании отмечается уменьшение количества лейкоцитов и молодых гранулоцитарных клеток с одновременным развитием анемии и тромбопении, которое приводит к геморрагическим явлениям. При цитологическом и биопсическом исследованиях костного мозга обнаруживают фиброзные изменения и значительное уменьшение числа кровяных клеток. Лейкемия остается в ремиссии до конца заболевания. Иногда в конце может развиться миелобластическая стадия. Нередко причиной смерти бывают кровоизлияния.

Подобную эволюцию может иметь и полицитемия после продолжительного лечения милераном или фракционированным лечением радиоактивным фосфором.

Первичный остеомиелофиброз, в отличие от хронического миелоза и вторичного остеомиелофиброза, протекает с повышенной или нормальной щелочной фосфатазой в сегментоядерных клетках.

Лечение. Следует прекратить цитостатическое лечение. В случаях выраженного тромбопенического геморрагического диатеза хорошие результаты можно получить при применении кортикостероидов. При углублении анемии прибегают к вливанию эритроцитарной массы или цельной крови. В ранних стадиях, когда наблюдается укорочение жизни эритроцитов и селезенка не утратила гемолитической активности, следует обсудить вопрос о проведении спленэктомии.

Профилактика. Начиная каждый новый курс лечения цитостатиками хронической миелогенной лейкемии и полицитемии, следует делать стернальную пункцию для выявления наступающего остеомиелофиброза, в особенности когда отмечается прогрессивное увеличение селезенки, а число лейкоцитов не особенно велико (53, 96).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ КОАГУЛОПАТИИ

В лечении тромбоэмболической болезни в последнее время широкое применение находят *антикоагулянты группы гепарина* (прямого действия) и *группы дикумарина и индандиона* (непрямого действия). Основное назначение антикоагулянтов — предупреждение развития тромбозов и эмболий в тех случаях, когда имеются для этого подходящие условия. Эти препараты не оказывают особого действия на уже образовавшиеся тромбы и эмболы (67, 80).

В комплексном лечении тромбоэмболических состояний наряду с антикоагулянтами применяют и препараты группы фибринолитиков,

которые при благоприятных условиях могут растворять образовавшиеся в сосудах сгустки.

Применение антикоагулянтов всегда связано с опасностью развития кровоизлияний, которые могут оказаться роковыми для больного. Геморрагические осложнения при лечении антикоагулянтами могут наступить при следующих обстоятельствах:

1. При несоблюдении противопоказаний.
2. При ошибочном применении более высоких доз.
3. При неправильном контроле лечения.
4. При параллельном применении лекарств, усиливающих эффект антикоагулянтов (салицилаты, тироксин, метилтестостерон, андростерон, бутазолидин, антибиотики, сульфаниламиды, тиобарбитураты и содержащие магний слабительные средства).

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ДИАТЕЗЫ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ГЕПАРИНОМ

Гепарин — физиологический антикоагулянт, образующийся в мастоцитах печени и базофильных клетках крови. Его действие относится к первой и второй фазам свертывания, причем он ингибирует образование тромбопластина, протромбина и тромбина, препятствуя агглютинации тромбоцитов. В результате уменьшается свертываемость крови. Эффект гепарина проявляется очень быстро. При введении 12 000 ЕД Ф (1 мг=100—130 ЕД) гепарина внутривенно, то уже спустя 5—10 мин. наступает замедление времени свертывания, протромбинового времени и тромбинового времени. Действие это непродолжительно — всего 5—6 часов, поскольку гепарин инактивируется ферментом гепариназой, и значительная часть его выводится с мочой в виде урогепарина. Гепарин неактивен при приеме через рот. Впрыскивание протаминсульфата немедленно прерывает действие гепарина. В связи с опасностью развития гематом гепарин не следует вводить внутримышечно. Резорбция так наз депо-гепарина происходит в различные сроки и кровоизлияния в местах впрыскивания часты. Кроме того, нередки токсические и аллергические реакции при применении этих препаратов. Поэтому нативный гепарин предпочитают вводить путем внутривенного вливания или впрыскивания в дозе 10 000—15 000 ЕД каждые 6 часов. Среднесуточная доза — между 300 и 600 мг. Переносимость применяемых количеств гепарина зависит от заранее повышенной свертываемости крови, от быстроты его деструкции и экскреции через почки.

Контроль за гепариновым лечением проводят, проверяя время кровотечения, протромбиновое время, при помощи теста гепаринового толеранса и тромбэластограммы.

Кровотечения при лечении гепарином сравнительно редки. Применение более значительных доз препарата является одной из частых причин осложнений. Кровотечения могут возникнуть и при подходящих дозах гепарина тогда, когда показания к этому лечению недостаточно уточнены — введение гепарина во время хирургического вмешательства или непосредственно после него. Во время операций на кровеносных сосудах, когда работают с гепаринизированной кровью, нередко наступают большие гематомы и геморрагии, в связи с чем некоторые операторы

отказываются от гепарина. Однако большинство авторов считают, что тромбозирование только что сшитых сосудов является гораздо более тяжелым осложнением, чем кровотечение, и предпочитают использовать гепаринизированную кровь, восстанавливая кровопотери путем переливания крови.

Клиническая картина гепаринового геморрагического диатеза выражается в местных кровоизлияниях — гематомы при внутримышечных впрыскиваниях, кровоизлияния при ранении (швы, порезы, гемоторакс при легочной эмболии). Гематурия — сравнительно редкая находка. К редким проявлениям заболевания относятся и кровоизлияния в мозг, двусторонние геморрагии в надпочечники и тяжелые кровоизлияния в желудочно-кишечный тракт. Последние могут протекать с картиной так наз. антикоагулянтной непроходимости. При гепариновом лечении наблюдаются также тромбоцитопении и увеличение проницаемости сосудов, углубляющие геморрагические явления. При применении гепарина в течение 22—23 дней кровоизлияния наблюдаются чаще. Эволюция заболевания непродолжительна: с прекращением гепаринового лечения и в особенности при применении протамин-сульфата кровоизлияния прекращаются. После прекращения приема гепарина могут наступить рецидивы тромбозов и эмболий. Было установлено, что при применении гепарина в обычных лечебных дозах увеличивается агглютинация тромбоцитов посредством активации некоторого плазменного фактора, ускоряющего этот процесс. Плазменный фактор существует вне зависимости от коагуляционных факторов. После прекращения гепаринового действия фактор, ускоряющий агглютинацию тромбоцитов, остается активным еще некоторое время и создает условия для наступления новых тромбозов. Вот почему лечение гепарином не должно быть продолжительным, а прежде чем прервать его, следует вводить антикоагулянты непрямого действия.

Для постановки правильного *диагноза* следует учесть клинические проявления и нарушения в коагуляционных пробах, наступающие после лечения гепарином — укорочение времени кровотечения, протромбинового времени и гепаринового толеранса, увеличение реакционного времени (r), константы K и максимальной эластичности тромбэластограммы.

Лечение. Необходимо временное или окончательное прекращение применения гепарина в зависимости от тяжести геморрагических явлений. В крайнем случае, при очень тяжелых кровоизлияниях, вводят внутривенно 50—100 мг протамин-сульфата. Впрыскивание производят медленно во избежание гистаминоподобных реакций. Внутримышечных впрыскиваний следует избегать, так как они болезненны и могут привести к образованию гематом. Через 10—20 мин. после введения протамин-сульфата время свертывания приходит к норме и кровоизлияния прекращаются. Переливание крови делают лишь при больших кровопотерях и развитии анемии.

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ДИАТЕЗЫ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

Антикоагулянты непрямого действия, влияющие на свертывание крови, принимают внутрь; они всасываются быстро и полностью в желудочно-кишечном тракте. Некоторые из них (маркумар и варфарин) можно применять и парентерально. Механизм действия антикоагулянтов сводится к специфическому угнетению веществ со структурой, подобной структуре вит. К, и блокированию синтеза коагуляционных факторов II, VII, IX, X в печени. Прежде всего нарушается синтез фактора VII, позже — фактора IX и в конце — факторов II и X. Полное действие препаратов наступает между 3-м и 6-м часами и зависит от их структуры. Продолжительность эффекта находится в зависимости от быстроты их выведения. Препараты с большим периодом экскреции (маркумар, варфарин, синтром, циклокумарин, дигаксин, индандион и др.) более склонны к накапливанию, а это облегчает контроль при продолжительном их применении (61). Использование быстро выводимых препаратов (тромексан, фенилиндандион и др.) требует больше опытности и более частых лабораторных проверок. Не рекомендуется применение дикумарина в связи с его сравнительно высокой токсичностью и тромексана, эффективного лишь в больших дозах.

Для того чтобы антикоагулянтное лечение было эффективным, нужно, чтобы протромбиновая активность снизилась приблизительно до 30%. При передозировке медикаментов или при сниженной переносимости их организмом протромбиновая активность падает ниже 10% и появляются кровоизлияния. Геморрагические явления чаще всего наступают при следующих обстоятельствах:

1. При применении умеренных доз антикоагулянтов, когда налицо местные причины кровоизлияния (хирургическое вмешательство, дренаж, роды и пр.). В этих случаях кровоизлияния возникают и при незначительных отклонениях от нормы в результатах коагуляционных проб. У больных гепатитом вследствие нарушенного синтеза коагуляционных факторов и у больных с почечной недостаточностью по причине сниженной экскреции также могут появиться кровоизлияния при применении умеренных доз антикоагулянтов.

2. При применении более значительных доз антикоагулянтов и невозможности проведения точного лабораторного контроля над гемостазом.

3. При умеренно сниженной протромбиновой активности (50—40%) в тех случаях, когда понижены некоторые из остальных коагуляционных реакций. Считают, что ослабление протромбиновой активности не всегда идет параллельно со снижением всего гемостаза; поэтому при лечении антикоагулянтами нужно всегда тщательно проверять свертывание крови.

Во время лечения антикоагулянтами не обнаружено заметных изменений в проницаемости капилляров, а тромбоцитопении наблюдаются чрезвычайно редко. Частота кровоизлияний при антикоагуляционной терапии составляет около 1,5—5%.

Клиническая картина антикоагуляционного геморрагического диатеза выражается чаще всего в гематурии, гингиворрагии, эпистаксисе и образовании гематом после незначительной травмы. Гематурия обычно незначительная и обнаруживается только при центрифугировании, но

может оказаться и более выраженной. Реже встречаются кровоизлияния в желудочно-кишечный тракт, которые могут протекать при тяжелой картине так наз. антикоагуляционной непроходимости. Опасны и часто смертельны кровоизлияния в мозг, угроза которых особенно реальна у больных гипертонией. В большинстве случаев кровоточивость органов отмечается едва при дополнительной незначительной травме. Чаще всего кровоизлияния наступают при наличии патологических изменений в тканях и кровеносных сосудах — язва, папиллома, опухоль, камни и пр. (рис. 28).

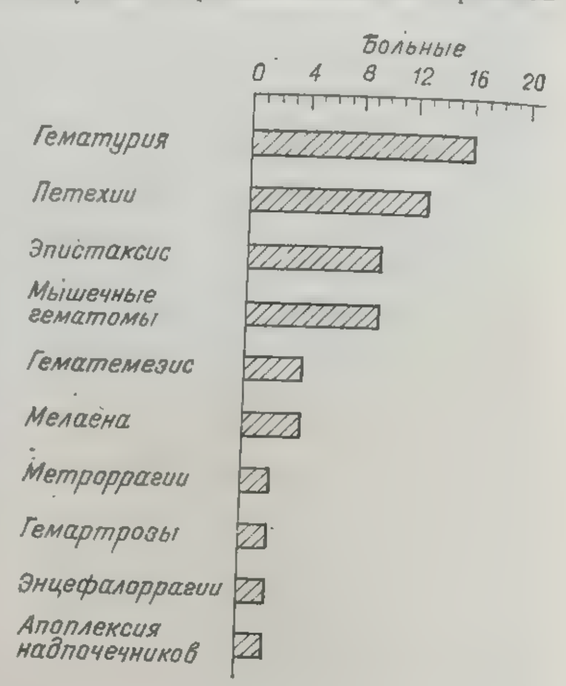


Рис. 28. Частота геморрагических проявлений при лечении антикоагулянтами (по Koller).

Эволюция заболевания в большинстве случаев благоприятна. Прекращение приема лекарства и, в крайнем случае, включение в лечение вит. К приводят к норме протромбиновую активность и прекращают кровотечения. Легкие кровоизлияния можно прекратить уже одним уменьшением дозы. При правильном проведении антикоагуляционного лечения редко приходится полностью прекращать лечение, а еще реже — применять вит. К. В последнем случае дозировка вит. К должна быть минимальной во избежание опасности возникновения новых тромбоэмболических осложнений.

По-видимому, значение абсолютных величин коагуляционных факторов для наступления тромбозов и эмболий во время антикоагуляционной терапии меньше по сравнению с их крутым повышением.

После прекращения антикоагуляционного лечения по поводу наступивших кровоизлияний существует опасность нового тромбоза даже в тех случаях, когда не вводят вит. К. После прекращения антикоагуляционной терапии эти рецидивирующие тромбозы наступают либо вследствие сохранившихся причин повышенного тромбообразования (местные изменения сосудов, тяжелые атеросклеротические процессы, нарушения гемодинамики), либо вследствие активации агглютинации тромбоцитов.

Диагноз антикоагулянтного геморрагического диатеза ставят на основании анамнестических данных применения антикоагулянтов, наличия кровоизлияний и изменений коагуляционных проб — удлинение протромбинового времени, укорочение константы К и максимальной эластичности тромбэластограммы. Постановка диагноза может оказаться затрудненной в тех случаях, если больные скрывают, что принимали противосвертывающие средства (12, 18, 26, 44, 47, 81, 83).

Лечение. Для каждого случая в отдельности следует решить, необходимо ли прекращение, уменьшение дозы антикоагулянта или продолжение приема его в сочетании с переливанием крови, чтобы добиться

равновесия в свертывании. При лечении *легких кровоизлияний* доза антикоагулянтов понижается с тем, чтобы поддерживать умеренно пониженным протромбиновое время (40—60%). В таких случаях следует избегать резких коррекций в связи с опасностью наступления гиперкоагуляции и развития новых тромбозов. Введение вит. К и переливание крови предпринимать не следует.

При *средне выраженных кровоизлияниях* соблюдают тот же принцип — прекращают одну или две очередных дозы антикоагулянтов. Если протромбиновое время сильно укорочено, то можно перелить кровь или PPSB, не вызывая резких нарушений коагуляционного равновесия.

При *больших кровоизлияниях* и выраженном укорочении протромбинового времени прием антикоагулянтов прекращают, делают переливание крови или PPSB и впрыскивают внутривенно 20 мг вит. K_1. Более значительные дозы вит. К (до 100 мг) применяют в тех случаях, когда протромбиновое время задерживается укороченным, а кровоизлияния продолжаются.

При возможности доступа к очагу кровоизлияния следует принимать локальные гемостатические меры. При кровоизлияниях из носа или в полость рта ставят давящий тампон с фибрином, тромбином или гемостатическую губку. При большом кровоизлиянии в плевральную или перикардиальную полость необходимо сделать прокол и эвакуировать кровь. Кровоизлияния в центральную нервную систему иногда требуют хирургического лечения. Кровоизлияния в желудочно-кишечный тракт, гениталии и мягкие ткани поддаются консервативному лечению и обычно не требуют хирургического вмешательства. Больных с узелковым периартериитом, эндокардитом и септицемией не следует лечить антикоагулянтами по обычным схемам. Антикоагулянты нужно применять весьма осмотрительно у больных с выраженной гипертонией и у страдающих тяжелым алкоголизмом.

Профилактика. Необходимо строго соблюдать показания и противопоказания к лечению антикоагулянтами и регулярно, точно осуществлять лабораторный контроль. Важной является также оценка функционального состояния печени и почек. Желательно избегать внутримышечных и подкожных впрыскиваний, а также и удаления зубов во время лечения антикоагулянтами.

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ДИАТЕЗЫ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКИМИ СРЕДСТВАМИ

Возможность искусственным путем вызвать фибринолиз породила большие надежды на более эффективное лечение тромбоэмболической болезни. Так наз. терапевтический фибринолиз осуществляют главным образом двумя путями: путем введения в кровь активного фибринолизина и путем активирования собственной фибринолитической системы больного. Чаще всего применяют *стрептокинетические препараты* (стрептаза, актаза и др.), активирующие превращение плазминогена (профибринолизин) в плазмин (фибринолизин). Доза применяемого лекарства определяется в зависимости от характера и тяжести заболевания и антифибринолизинового титра крови. Средняя начальная доза — 150 000 до 200 000 ЕД,

а затем поддерживающее лечение 100 000 ЕД в час в течение полусуток. Препараты применяют внутривенно и внутриартериально.

Фибринолитические средства могут вызвать шок, озноб, фебрильную температуру, понижение кровяного давления, крапивницу. Эти побочные явления наступают чаще всего при недостаточной чистоте препарата, предшествовавшей стрептококковой инфекции, повторении лечения стрептокиназой или при передозировке. Иногда фибринолитические средства вызывают диффузные кровоизлияния в кожу с распространением, напоминающим географическую карту, гематомы в местах впрыскивания и кровоизлияния в связи с оперативными ранами. Спонтанных кровоизлияний при внимательно проведенном лечении обычно не бывает. Нельзя допускать уменьшения фибриногена ниже 100 мг%. Если в ходе фибринолитического лечения приходится вводить гепарин, то кровоизлияния наблюдаются чаще (30, 50).

Диагноз ставят на основе данных анамнеза и клиники, связанных с применением фибринолитиков и изменений в коагуляционных пробах на свертываемость крови, уменьшение количества фибриногена, проакцелерина и антигемофильного фактора VIII, удлинение протромбинового времени, бесконечно продолжительное время (r) тромбэластограммы и ускоренный фибринолиз (эуглобиновый тест von Caula менее одного часа).

Лечение. Прекращение введения фибринолитических средств при первых же симптомах геморрагического диатеза. Антидотом усиленного фибринолиза является эпсилон-аминокапроновая кислота, которую применяют в дозе 10 до 20 г в сутки внутривенно. Препараты PAMBA и AMCHA[1] в дозе 1 до 3 г в сутки имеют тот же эффект. Кортикостероиды также ослабляют медикаментозно усиленный фибринолиз. Редко приходится прибегать к переливанию фибриногена и крови.

Профилактика. Необходим строгий биологический контроль за лечением фибринолитическими средствами и уменьшение дозы или даже временное прекращение лечения при опасности развития кровоизлияний (5, 10, 59, 78).

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ФИБРИНОЛИЗ

Усиленное расщепление фибриногена и фибрина наряду с тяжелыми травмами, крупными оперативными вмешательствами, стрессовыми состояниями, электрошоком, применением фибринолитических средств могут обусловить и некоторые лекарства (никотиновая кислота, эпинефрин и др.).

Патогенез. Действующие лекарства активируют плазмин, который лизирует фибриноген и фибриновые мономеры и полимеры, и приводит к образованию продуктов их распада. X-фрагмент (м. в. 250 000) является первым и наиболее существенным продуктом распада фибриногена и фибрина, который все еще способен свертываться. На следующем этапе X-фрагмент расщепляется на Y-фрагмент (м. в. 155 000) и D-фрагмент (м. в.

---

[1] PAMBA — парааминобензойная кислота; AMCHA — аминометилциклогексанкарбоксиловая кислота.

85 000), обладающие антикоагуляционным действием. Каждый Y-фрагмент способен дальше расщепляться на E-фрагмент (м. в. 50 000) и другой D-фрагмент, являющиеся конечными продуктами энзимного действия плазмина на фибриноген и фибрин. В процессе лизирования получается и много пептидов с м. в. ниже 10 000, которые в состоянии угнетать другие части гемостатических механизмов, например, АДФ-индуцированная тромбоцитная агрегация.

Клиническая картина отличается склонностью к диффузному кровотечению из кожи, слизистых оболочек и внутренних органов, усиливающемуся при приеме поражающего лекарства и ослабевающему после прекращения его действия. Вытекающая кровь сначала свертывается, а затем разжижается.

Исследованиями установлены уменьшение (до полного исчезновения) фибриногена и положительные результаты специфических тестов для обнаружения продуктов распада — тромбиновое время (чувствительное к Y- и D-фрагментов), реакция на группирование стафилококков (чувствительная к D- и E-фрагментам) и др. Тромбэластограмма показывает бесконечное r при сильно выраженном фибринолизе; при более легком фибринолизе ее форма напоминает веретено.

Заболевание подлежит отдифференцированию от остальных фибринолитических состояний и диссеминированного внутрисосудистого тромбоза, протекающего с уменьшенным количеством тромбоцитов.

Лечение осуществляется EACA (ампулы по 8 г) или PAMBA (ампулы по 50 мг) через каждые 6 часов внутривенно, переливанием крови и фибриногена (4—6 г в сутки). Хороший антифибринолитический эффект имеют и биологические ингибиторы тразилол и контрикал (100 000—200 000 ЕД каждые 3 часа) (92а).

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ

Применение некоторых лекарств может вызвать развитие геморрагического васкулита, который протекает с картиной болезни Шенлейна—Геноха. Заболевание связано с применением пенициллина, тетрациклина, хинина, хинидина, солей золота, бутазолидина, изониазида и сальварсана.

Патогенез лекарственного васкулита вероятнее всего иммунного характера. Образуются антитела против эндотелиев сосудов с последующим нарушением целости капилляров. Предполагают существование тесной антигенной связи между капиллярными эндотелиями и тромбоцитами, чем и объясняют случаи, протекающие с капилляротоксикозом и тромбоцитопенией (36).

Для *клинической картины* характерны фебрильная температура, боли в суставах и отеки, геморрагическая сыпь, кровоизлияния в желудочно-кишечный тракт и гематурия. В противовес тромбоцитопенической пурпуре, кожные геморрагии имеют кольцевидное расположение и несколько выступают над поверхностью. Редко развивается геморрагический гломерулонефрит. Для постановки *диагноза* имеют значение положительный симптом Румпеля—Лееде и нормальные коагуляционные пробы. Иногда могут наступить тромбопения и нарушения тромбоцитарной функции.

Лечение. Необходимо прекращение введения вредно действующего лекарства и назначение кортансила по 1—1,5 мг/кг веса, стиптанона по 4 ампулы в сутки, вит. С по 1000 мг, пефлавита по 10—12 таблеток, рутаскорбина и антигистаминовых препаратов.

Прогноз заболевания большей частью благоприятен.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ТРОМБОЗЫ И ЭМБОЛИИ

Частые внутривенные впрыскивания, продолжительные вливания, применение канюль и пластмассовых катетеров могут иногда стать причиной тромбоза вен. Внутривенное вливание глюкозы и гипертонического раствора благоприятствует тромбозообразующим процессам. Тромбозы и эмболии наступают и у пожилых больных после хирургических вмешательств, у залежавшихся больных, при внезапном прекращении лечения гепарином и применения вит. К при лечении антикоагулянтами непрямого действия. У больных с сердечной недостаточностью во время форсированной кардиотонической и дегидрирующей терапии увеличивается опасность тромбоэмболических осложнений. Эта опасность особенно велика при быстром клиническом улучшении состояния больных: острое изменение в объеме крови, повышение коагуляционных факторов V, II и VIII и активация тромбокиназы крови благоприятствуют образованию тромбов (41, 84). Если атеросклеротические изменения в стенках сосудов у этих больных сильнее выражены, они могут активировать фактор, ускоряющий агглютинацию тромбоцитов (27). Поэтому дегидратацию у сердечных больных с более значительными отеками следует производить осторожно, а в некоторых случаях желательно, чтобы применению дегидратирующих средств предшествовала антикоагуляционная терапия.

При лечении кортикостероидами и АКТГ могут наступить тромбоэмболические процессы, так как эти препараты увеличивают коагуляционные факторы II, V, VII и фибриноген, а также активируют фактор, ускоряющий агглютинацию тромбоцитов. Кортикостероиды и АКТГ целесообразно применять после лечения антикоагулянтами (8, 45).

Склонность к образованию тромбов отмечается и при лечении фенотиациновыми препаратами, особенно подчеркнутая при применении хлорпромазина.

Тромбозы и емболии могут развиться и после *спленэктомии и других хирургических вмешательств* (28, 54).

Лечение лекарственных тромбоэмболий проводят путем применения антикоагулянтов (гепарин и антивитамины К) и фибринолитиков. Профилактически при подозрении на тромбоэмболические осложнения рекомендуют рано начать двигаться оперированным больным, ввести более динамический режим для тяжело больных и щадить артерии и вены при необходимых манипуляциях. Кроме того, следует назначать средства, тонизирующие сосуды (вит. С, вит. Р, пефлавит и венорутен), препараты, ингибирующие адгезию и агрегацию тромбоцитов (аспирин, бутазолидин, индометазин, резерпин, персантин, фенерган, декстран-40 и др.) и лекарства, угнетающие действие протромбинового комплекса (синкумар и др.).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ангелов, А.* Хемолитични анемии в детската възраст, «Хр. Г. Данов», Пловдив, 1964. — 2. *Анастасов, А. и сътр.* Клинична хематология, Мед. и физк., С., 1964.— 3. *Анастасов, А. и Н. Дойчинова.* Имунни и кръвни заболявания. С., 1962. — 4. *Гейро, С. Д. и Н. И. Тарджеманова. Тер. архив,* 1964, 3, 55.— 5. *Дойчинов, А.* Грешки и усложнения при антикоагулантна и фибринолитична терапия в хирургията. В: Грешки и усложнения при хирургическите операции. Мед. и физк., С., 1966.— 6. *Кассирский, И. А. и Г. А. Алексеев.* Клиническая гематология. М., 1962.— 7. *Кушаковский, М. С.* Пробл. гематол., 1966, 6, 59.— 8. *Митькин, А. Ф.* Пробл. гематол., 1964, 8, 18.— 9. *Михайлов, Т. Вътр. бол.,* 1965, 1, 116.— 10. *Панченко, В. М. и Т. В. Андреенко. Терап. архив,* 36, 1964, 1, 43.— 11. *Петров, М.* Вътрешни болести. Том II. Център за научна медицинска информация — НСУЛ, С., 1966. — 12. *Романов, В. П.* Тер. арх., 36, 1964, 6, 11. — 13. *Теодори, М. И. и В. П. Чернишенко.* Сов. *мед.,* 1953, 12, 6.— 14. *Ackroyd, J. F.* Klin. Sc., 7, 1949, 249—285.— 15. *Ackroyd, J. F. Sang,* 26, 1955, 115.— 16. *Argenton, H.* Bluterkrankungen in: Erkrankungen durch Arzneimitteln, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1966. - 17. *Bass, B. H. Lancet, I,* 1963, 530.— 18. *Beller, F. K.* Beeinflussung des Gerinnungsablaufs. in: Klinik und Therapie der Nebenwirkungen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1960.— 19. *Bernard. J. et col.* Les cytopenies medicamenteuses. Masson et Cie editeurs, 1965. — 20. *Bernard, J. Acta med.* Scand., 179, supl. 445, 1966, 292.

21. *Best, W. R. J A M A,* 185, 1963, 4, 286.— 22. *Beutler, E. and coll. Europ. Soc. Haemat.,* Lisbon, 1963.— 23. *Bock, H. E. Dtsch. med. Wschr.,* 90, 1965, 39, 1722.— 24. *Bonsignore, A. and coll. J. Clin. Invest.,* 43, 1964, 5, 834.— 25. *Borchers, H. Münch. med. Wschr.,* 1964, 25, 1125.— 26. *Bowie, W. and coll. Amer. J. Med.,* 39, 1965, 855.— 27. *Breddin, K. Schw. med. Wschr.,* 95, 1965, 655.— 28. *Breddin, K.* Blutungen und Thrombosen. In: Erkrankungen durch Arzneimitteln. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1966.— 29. *Brombel, C. E. and F. D. Brombel.* Thromb. Diath. Haem., II, 1964, 302.— 30. *Browse, N. L. and D. James. Lancet,* 2, 1964, 1039.— 31. *Chalmers, T. M. and D. D. McCarthy, Brit. Med. J., I,* 1964, 747.— 32. *Chanarin J. and coll. Lancet,* I, 1963, 1068.— 33. *Cohen, P. and F. H. Gardner. New Engl. J. M.,* 265, 1961, 13, 611.— 34. *Crosby, W. and N. R. Benjamin. Blood,* 13, 1958, 684.— 35. *Cross, M. J. and coll. Thromb. Diath. Haem.,* II, 1964, 301.— 36. *Dausset, J.* Immuno-hèmatologie biologique et clinique, Paris, 1960.— 37. *Dausset, J. Vox Sang,* 1964, 595.— 38. *Davey, M. and H. Lander. Nature,* 201, 1964, 1037.— 39. *De Leeuw, N. Ann. Int. Med.,* 58, 1963, 592.— 40. *De Veber, L. L. and G. H. Valentine. Lancet,* 2, 1964, 697.

41. *Egeberg, O. Scand. J. Clin.* Lab. Invest., 15, 1963, 14.— 42. *Fanconi, G. und Mitarb.* Handb. ges. Hamat., 4, 1963, 228.— 43. *Ganzoni, A. und P. Böhni. Schw. med. Wschr.,* 95, 1965, 1390.— 44. *Gerlenbach, H. W. und K. Jahnke.* — *Ärzl. Wschr.,* 10, 1955, 463. — 45. *Gunter und E. Kiefer. Med. Klin.,* 51, 1956, 1633. - 46 *Harris, W. J. Lab. & Clin. Med.,* 47, 1956, 5, 760.— 47. *Hart, G. D. Brit. Med. J.* 1964, 5408, 569.— 48. *Haslan, R. J. Nature,* 202, 1964, 765 — 49. *Hauser, E. et coll. Nov. R. Fr. Hämat.,* 4, 1964, 2, 232.— 50. *Hawkey, C. and M. Houell. J. Clin. Path.,* 17, 1964, 287.— 51. *Heilmeyer L. und E. Wöhler. Dtsch. med. Wschr.,* 87, 1962, 2661. — 52. *Heilmeyer, L. und Mitarb.* Die Storungen der Bluthamsynthese, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1964.— 53. *Hittmair, A.* Handb. ges. Hamat., 4, 1963, 329. - 54. *Hörstenmeyer, O. Dtsch. med. Wschr.,* 89, 1964, 39, 1845.— 55. *Huguley, C. M. and coll. J. A. M. A.,* 177, 1961, 23.— 56. *Huguley, C. M. J. A. M. A.,* 196, 1966, 5, 408. — 57. *Iosso, F. et coll. Nov. R. Fr. Hemat.,* 6, 1966, 685. - 58. *Iugal, D and coll. New. Engl. J. M.,* 272, 1965, 180.— 59. *Jurgens, J. Klin. Wschr.,* 42, 1964, 539. - 60. *Kanellopulos, N. R. und Mitarb. Med. Klin,* 57, 1962, 43, 1816.

61. *Kasmier, F. J. and J. A. Spittel.* Thromb. Diath. Haem., II, 1964, 295.— 62. *Kellermeyer, R. W. and coll. J. A. M. A.,* 180, 1962, 488. - 63. *Kidson, C. Europ. Soc. Haemat.,* Lisbon, 1963.— 64. *Kiorboe, E. and M. Plum. Acta med. Scand.,* 179, 1966, 349.— 65. *Kirkman, H. N. and coll. Europ. Soc. Haemat ,* Lisbon, 1963.- 66. *Klima, R. Handb. ges. Hämat.,* 4, 1963, 62.— 67. *Koller, F. Schw. med. Wschr.,* 95, 1965, 26, 865.— 68. *Kosower, N. S. and coll. Nature,* 201, 1964, 4920, 684.— 69. *Malpas, J. S. and coll. Brit. Med. J.,* 1966, 5493, 955.— 70. *McGürdy, P. R. Blood,* 21, 1963, 363.— 71. *McGibbon B. and coll. Lancet,* I, 1960, 7. — 72. *McGibbon, B. and D. L. Mollin. Brit. J. Haemat.,*

11, 1965, 2, 59.— 73. *Meiers, H. G. und Mitarb. Dtsch. med. Wschr.*, 88, 1963, 12, 580.— 74. *Meynell, M. J. Lancet*, I, 1966, 487.— 75. *Miescher, P. und Mitarb.* Immunopathologie, Klinik und Foschung, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1961.— 76. *Mitchell, J. and Sharp. Brit. J. Haemat.*, 10, 1964, 78.— 77. *Moeschlin, S. Sang.*, 26, 1955, 32.— 78. *Müller, K. H. Med. Welt*, 1964, 1509.— 79. *Müller, W. und P. Hefel. Internist*, 3, 1962, 122.— 80. *Mustard, J. E. and coll. Brit. J. Haemat.*, 1963, 4, 548.

81. *Olmer, J. et coll. Nov. R. Fr. Hemat.*, 6, 1966, 5, 689.— 82. *Oort, M. Thesis*, Amsterdam, 1964.— 83. *O'Reilly, R. A. and coll. New Engl. J. M.*, 267, 1962, 19.— 84. *Owren, P. A. Nord. Med.*, 12, 1964, 41.— 85. *Papayounopoulou P. and coll. Lancet*, 2, 1964, 7370, 1215.— 86. *Pierson, N. and coll. Amer. J. Med.*, 31, 1961, 259.— 97. *Pritchard, J. A. and coll. J. A. M. A.*, 194, 1965, 457.— 88. *Quaglina, J. M. and coll. Ann. Int. Med.*, 61, 1964, 6, 1045.— 89. *Reynolds, E. H. and coll. J. Clin. Path.*, 18, 1965, 593.— 90. *Rosenbach, M. and coll. New Engl. J. M.*, 263, 1960, 724.— 91. *Salzman E. W. J. Lab. Clin. Med.*, 62, 1963, 5, 724.— 92. *Shader R. I.* Psychotropic Drug Side Effects, The Williams & Wilkins Company (Baltimore), 1970.— 93. *Stich W.* Hämatologie. In: Klinik und Therapie der Nebenwirkungen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1960.— 94. *Straub, P. W. und P. G. Frick Schw. med. Wschr.*, 95, 1965, 1250.— 95. *Strumia, P. V. und F. D. Raymond. Arch. Int. Med.*, 109, 1962, 603.— 96. *Szur, L. and coll. Brit. J. Radiol.*, 39, 1966, 122.— 97. *Tarlov, A. R. and coll. Arch. Int. Med.* 109, 1962, 209.— 98. *Thierfelder, S. und Mitarb. Dtsch. med. Wschr.*, 89, 1964, 11, 506.— 99. *Tönz, O. and E. Rossi. Nature*, 202, 1964, 4932, 606.— 100. *Tönz, O. Schw. med. Wschr.*, 94, 1964, 49, 1730.

101. *Tönz, O. Lancet*, I, 1965, 1222.— 102. *Traissac, F. J. and coll. Bull. Wld. Hlth. Org.*, 31, 1964, 95.— 103. *Verwilghen, R. Brit. J. Haemat.*, 11, 1965, I, 92.— 104. *Vigliani, C. and G. Saita. New. Engl. J. M.*, 271, 1964, 872.— 105. *Walker, J. Ann. Int. Med.*, 64, 1966, 1303.— 106. *Weintraub, R. M. and coll. J. A. M. A.*, 180, 1962, 7, 528.— 107. *Wintrobe, M.* Clinical Hematology. Lea and Febiger, Philadelphia, 1963.— 108. *Wöhler, F. Acta haemat.*, 32, 1964, 6, 321.— 109. *Woodliff, H. J. and L. Dougan Brit. M. J. I*, 1964, 744.— 110. *Wurzel, H. A. and J. L. Silverman. Lancet*, I, 1966, 1158.

Дополнительная литература ко II изданию

111. Allan, N. C. Effects of drugs and other agents in erythrocyte enzyme deficiencies and haemoglobinopathies. In: Blood disorders due to drugs and other agents, *Excerpta Medica*, Amsterdam, 1973, 27.— 112. McVie, J. G. Drug induced thrombocytopenia. In: Blood disorders due to grugs and other agents, *Excerpta Medica*, Amsterdam, 1973, 187.— 113. O' Brien, J. R. Drug induced thrombocytopathy. In. Blood disorders due to drugs and other agents, *Excerpta Medica*, Amsterdam, 1973, 209.— 114. Saita, G. Benzene induced hypoplastic anaemias and leukaemias. In: Blood disorders due to drugs and other agents, *Excerpta Medica* Amsterdam, 1973, 127.— 115. Morlledge, Sheila M. Immune drug induced haemolytic anaemias. In: Blood disorders due to drugs and other agents. *Excerpta Medica*, Amsterdam, 1973, 11.— 116. Yunis, A. A. Chloramphenicol toxicity. In: Blood disorders due to drugs and other agents, *Excerpta Medica*, Amsterdam, 1973, 107.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Лекарственные поражения сердечно-сосудистой системы отличаются некоторыми особенностями. Структура этой системы обусловливает быстрый и непосредственный контакт применяемых лекарственных веществ со всеми ее отделами. Большей частью лекарства либо не подвергаются никаким, либо подвергаются лишь незначительным изменениям в организме и следовательно действуют как полноценный химический или антигенный комплекс; в результате реакции со стороны сердечно-сосудистой системы иногда бывают внезапными, бурными и охватывающими всю систему. Большое значение имеет также тесная взаимозависимость сердца и сосудов с вегетативным отделом нервной системы. Вот почему парасимпатикомиметические, антихолинестеразные, парасимпатиколитические, ганглиоблокирующие, симпатикомиметические и симпатиколитические вещества вызывают быстрые и четко выраженные проявления со стороны сердца и сосудов. Ряд особенностей лекарственных поражений сердечно-сосудистой системы обусловливается тем, что многие из медикаментозных патологических реакций вызывают лекарства, применяемые в целях лечения сердечных и сосудистых заболеваний.

Вследствие склонности ряда кардиотонических лекарств к кумуляции и в связи с индивидуальной переносимостью данной кумуляции симптомы лекарственного патологического состояния могут весьма неожиданно появиться после более продолжительного применения лекарства.

Лекарственные поражения сердца и сосудов можно в общем разделить на две группы: в первую, более значительную, войдут проявления, вызванные действием лекарства по существу, выражающимся прямым или непрямым (через вегетативную нервную систему) путем, а ко второй группе относят гиперергические реакции со стороны сосудов и сердца в отношении определенных лекарственных веществ. Имея в виду роль лекарственного вещества в возникновении патологического нарушения, следует отметить, что в то время как в отношении первой группы характеристика преимущественно количественная, в отношении второй группы — определенно качественная.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА

Лекарственная синусовая брадикардия или тахикардия чаще всего наблюдается при применении симпатико- или парасимпатикостимулирующих или угнетающих веществ. Брадикардия и тахикардия обычно быстро проходят с прекращением лекарственного воздействия. Лишь при продолжительном применении атропина описана затянувшаяся тахикардия в течение недели после прекращения атропинового лечения. Предполагают, что длительное воздействие обусловлено стойким влиянием на М-холинореактивные системы. С другой стороны, также при атропиновом лечении, в тех случаях, когда лекарство в состоянии (по причине индивидуальных особенностей) вызвать полную блокаду М-холинореактивных систем сердца, наблюдалась стойкая брадикардия (17). Описания отдельных случаев затянувшихся тахикардий после непро-

должительного применения атропина и атропиноподобных препаратов не нашли подтверждений в практике — по всей вероятности, идет речь о недостаточно углубленных наблюдениях.

Препараты наперстянки и, в частности, трудно растворимый, быстро накапливающийся и с отличным действием дигитоксин, вызывают брадикардию как путем непосредственного действия на сердечную мышцу, так и непрямым (вагусовым) действием. Некоторые патологические состояния сердечной мышцы, а также и нарушения тиреоидной функции, заболевания почек и печени могут облегчить это действие наперстянки. Усиливающее эти явления действие, оказывают, например, углеводное питание у больных сердцем (28), гипокалиемия (171), параллельное применение эфедрина (122) и вератрина (157). В общем, брадикардический эффект наперстянки бывает лучше выраженным у больных со значительными поражениями сердечной мышцы (125) и у пожилых пациентов (142).

При применении ацетилхолина у больных, принимавших наперстянку, наблюдаются некоторые особенности ритма сердца, которые следует иметь в виду и уметь правильно толковать. Известно, что и в минимальных дозах наперстянка угнетает автоматизм синусового узла и усиливает отрицательное хронотропное и дромотропное действие ацетилхолина на миокард. Увеличение концентрации ионов калия в сердечной мышце необычайно быстро прекращает это синергическое действие обоих препаратов (37). Применение ацетилхолина у леченных наперстянкой больных оказывает влияние на волокна с низким потенциалом покоя, доводя их до гиперполяризации. Он снижает кривую медленной диастолической деполяризации, замедляя деятельность автоматических центров, которые работают при более высокой частоте.

При комбинированном лечении наперстянкой и хинидином вследствие их антагонистических действий и того, что проявления их антагонизма в значительной мере зависят от индивидуальных особенностей больного, наблюдаются как сильно выраженная брадикардия, так и парадоксальная чрезмерная тахикардия.

Брадикардию с продолжительным течением и частотой, в отдельных случаях ниже 60 ударов в минуту, наблюдали и при применении *мышечных релаксантов* (113), гуанетедина (159), резерпина (134), новокаинамида (44), аймалина (89). Характерным для этих состояний брадикардий является их затяжной характер и трудность излечения.

Происхождение брадикардии при применении упомянутых медикаментов является комплексным и большей частью недостаточно изученным. В последнее время поступают данные о том, что брадикардия, наблюдаемая после применения резерпина, обусловлена прежде всего периферийной блокадой сердечноусиливающих импульсов (86а).

Своим отрицательным хронотропным и инотропным действием β-блокеры (пропранолол и др.) устраняют не только мультифолликулярные желудочковые эктопические очаги, но и замедляют проведение импульсов, вызывая таким образом брадикардию.

Что касается лекарственно обусловленной синусовой брадикардии, то обычно ее продолжительность (за исключением некоторых случаев длительного применения атропина) не больше продолжительности действия самого лекарства. В последнее время все чаще описывают случаи

продолжительной синусовой тахикардии под влиянием амфетамина (59). Из *экстрасистол* более пристального внимания заслуживают экстрасистолы, вызываемые действием *сердечных глюкозидов*. Серьезные исследования Borisch показали, что экстрасистолы при лечении наперстянкой можно рассматривать не только как выражение непосредственного действия глюкозида на сердечную мышцу, но и как следствие раздражения наперстянкой центров, расположенных на дне IV мозгового желудочка. Вызываемые наперестянкой экстрасистолы, которые приводят к характерной бигеминии, исходят главным образом из первого желудочка и всегда склонны принять вид аллоритмии, в то время как необусловленные действием наперстянки экстрасистолы исходят преимущественно из мускулатуры левого желудочка и области основы сердца. Вызываемые наперстянкой экстрасистолы угрожающе учащаются, если больному с поражениями почек, леченному наперстянкой, дать хлорид калия (12). Применяемая в умеренных терапевтических дозах наперстянка значительно укорачивает рефрактерный период, усиливает желудочковый автоматизм. В более значительных дозах наперстянка усиливает возбудимость очагов, работающих с более высокой частотой, что следует учитывать при обсуждении экстрасистолических нарушений, вызываемых наперстянкой.

Иногда прямое действие наперстянки на желудочковую мускулатуру может быть выражено настолько сильно, что приводит к возникновению пароксизмальной желудочковой тахикардии (94). Причиной более частого возникновения экстрасистол при лечении наперстянкой считают также одновременное с ней применение глюкозы (83).

Подробное изучение экстрасистол при хинидиновом лечении проводится издавна (108). Создается общее впечатление, что единичные или «залповые» желудочковые экстрасистолы наблюдаются главным образом в начале хинидинового лечения. Обычно после третьего грамма они встречаются очень редко. Описаны случаи трепетания желудочков после приема хинидина (170).

Экстрасистолы, вызываемые н о в о к а и н а м и д о м, являются редкостью, но описаны тяжелые случаи, заканчивающиеся трепетанием и мерцанием желудочков уже в первый день применения препарата (55).

В последнее время широкое применение клофибрата для профилактики и лечения гиперхолестеринемий позволило довольно часто наблюдать повышение желудочковой возбудимости при продолжительном приеме медикамента, а также и нередко появляющиеся бигеминии, на которые не оказывают влияния ни индерал, ни новокаинамид.

В последнее время чаще встречаются сообщения о случаях, при которых наступают мерцание предсердий и абсолютная аритмия после применения наперстянки (15, 138). В этих случаях предполагается наличие остро наступившего нарушения электролитного баланса в миокарде (62). Однако Enselberg, опираясь на систематические исследования, считает, что чаще идет речь о нарушении равновесия между прямым и непрямым действием наперстянки (55). Почти у всех больных осложнения начинались с трепетания предсердий, которое быстро переходило в мерцание, у некоторых больных — с психотическими явлениями (117). В единичных случаях наблюдали мерцание предсердий с полной аритмией и при комбинированном применении резерпина и наперстянки (56).

Общеизвестно, что наперстянка может превратить трепетание в мерцание. Однако нередко она вызывает переход тахиаритмической формы мерцания и трепетания предсердий в брадиаритмическую (115). Редко наблюдалось мерцание предсердий при применений хинидина, новокаина и аймалина (30). Во всех случаях нарушение было обратимым после прекращения приема соответствующего медикамента. В единичных случаях хинидин вызывал непродолжительное мерцание желудочков или остановку сердечной деятельности. Отмечали также случаи пароксизмальной тахикардии желудочков. Предварительная дигитализация может уменьшить опасность этих серьезных побочных явлений.

Посредством отрицательного батмотропического действия аймалин удлиняет рефрактерный период в номотропических и эктопических очагах. Некоторые авторы (148) считают, что этот феномен обусловлен конкурентным взаимоотношением между аймалином и сердечными катехоламинами. Угнетающее действие аймалина на автоматизм сердца может вызвать его остановку.

Некоторые психотропные лекарства и, в частности, лекарства группы имипрамина, могут после продолжительного приема вызвать трепетание предсердий. При применении тофранила наблюдались главным образом суправентрикулярные экстрасистолы.

Лечение. Первым среди лечебных мероприятий следует иметь в виду прекращение применения медикамента, вызвавшего расстройство ритма. Если эффекта вскоре не будет или если он окажется неудовлетворительным, то можно применить эрготамин (0,25 до 0,50 мг) или гидергин (по 10 капель 3 раза в день). В редких случаях расстройств ритма сердца, вызванных аймалином, хороший эффект оказывают бром и барбитураты. При более продолжительных расстройствах ритма уместно попробовать введение транквилизаторов, а при лекарственной тахикардии — и резерпина.

При лекарственной брадикардии в настоящее время испытанным средством остается атропин в умеренных дозах. При сильном понижении частоты (ниже 40 ударов) можно давать и алудрин в таблетках сублингвально несколько раз в день до нормализации ритма. Хорошие результаты дает и алупент (по 30—60 мг в день).

При экстрасистолии, вызванной наперстянкой или хинидином, эффективны препараты красавки и кофеина. Нами наблюдались случаи вызванной наперстянкой бигеминии, на которых удалось повлиять лишь малыми дозами эфедрина.

При вызванных наперстянкой упорных экстрасистолах и данных о серьезном поражении миокарда следует избегать применения хинидина и новокаинамида как лекарств, токсичных для сердечной мышцы. Лучше всего в таких случаях назначать аймалин (по 0,05 несколько раз в день). Иногда неожиданно хорошие результаты получают и при добавлении к лечению достаточной дозы хлорида калия.

При лекарственной наджелудочковой пароксизмальной тахикардии хорошего эффекта добиваются применением седативных препаратов и антигистаминов. Можно попробовать назначить прокаинамид и аймалин (внутривенно, осторожно!). При желудочковой пароксизмальной тахикардии наряду с барбитуратами, транквилизаторами и морфином уместно попробовать симпатикомиметические средства и сульфат магния. Средством выбора является, безусловно, электрическая дефибрилляция.

Применение прокаинамида, аймалина и хинидина можно допустить, но очень осторожно и лишь в том случае, если не было предшествовавшей атрио-вентрикулярной блокады.

При вызванном наперстянкой мерцании предсердий лучший эффект получают путем внимательного применения хинидина. При хинидиновом мерцании предсердий назначают иногда алудрин (0,02 по $^1/_2$ таблетки под язык 4—6 раз в день). Можно попробовать и комбинированное лечение алкалоидами раувольфии и аймалином. При первых признаках мерцания предсердий очень хорошие результаты отмечаются при приеме прениламина (по 200 мг в сутки).

Во всех случаях недавно наступившего мерцания предсердий не следует забывать о возможности применения электрической дефибрилляции. Восстановление этим методом следует предпринимать лишь при соблюдении всех условий восстановления нормального ритма.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРОВОДИМОСТИ СЕРДЦА

Практически чаще всего встречается влияние наперстянки на атрио-вентрикулярную проводимость. Глюкозиды наперстянки могут причинить атрио-вентрикулярную блокаду от самой легкой степени до ее полной формы (35). Следует иметь в виду, что нормализация сердечного ритма при абсолютной аритмии вследствие лечения наперстянкой должна вызвать подозрение и на полную атрио-вентрикулярную блокаду. В таком случае применение наперстянки следует немедленно п екратить до выяснения состояния больного. Характерным для полной атрио-вентрикулярной блокады, обусловленной наперстянкой, является то, что сохраняется сравнительно высокая частота ритма — около 60 и даже 80 ударов в минуту. Описаны случаи с частотой до 100 ударов в минуту. При сопутствующем трепетании и мерцании предсердий можно ошибиться при беглом просмотре электрокардиограммы. Всегда следует иметь в виду, что наперстянка замедляет проводимость на всех ступенях проводниковой системы, в том числе и в клетках Пуркинье; вот почему при лечении наперстянкой можно наблюдать почти все виды нарушений сердечной проводимости.

Редко при лечении наперстянкой наблюдали нодальный ритм, но описаны случаи, когда наступила атрио-вентрикулярная блокада после нодального ритма (67, 137).

Новокаинамид оказывает отрицательное дромотропное действие и замедляет проводимость в миокарде, главным образом в атрио-вентрикулярном узле и проводниковой системе желудочков. Таким образом новокаинамид может вызвать атрио-вентрикулярную блокаду, бедренную блокаду и мерцание желудочков. При его применении в более значительных дозах и при повышенной индивидуальной чувствительности наблюдается, хотя и исключительно редко, полное угнетение и прекращение деятельности сердца (в особенности при внутривенном применении) (53).

Редко встречаются описания различных форм атрио-вентрикулярной блокады при применении фенотиазина (98) и алудрина (128). При лечении наперстянкой иногда, хотя и очень редко, наблюдаются случаи сино-аурикулярной блокады.

Замедляя предсердную, атрио-вентрикулярную и желудочковую проводимость, аймалин чаще всего вызывает атрио-вентрикулярные блокады различной интенсивности, которые, однако, не имеют рокового течения. Gray указывает на повышенную чувствительность сердечной мышцы к аймалину, принимаемому непосредственно после глюкозидов наперстянки, и не рекомедует применения его в таких случаях.

Пропранолол (Inderal), также как и все β-блокеры, вызывает различные по степени атрио-вентрикулярные блокады. Особое внимание при этом лекарственном осложнении требуется в случаях углубления сердечной недостаточности (последствие отрицательного инотропного действия препарата) (123).

Вкратце приводим наиболее существенные и часто встречающиеся изменения, которые отражаются на электрокардиограмме при нарушениях вследствие лечения наперстянкой, хинидином, новокаинамидом и другими медикаментами. Это целесообразно с точки зрения практики для контролирования лечения наперстянкой и в связи с возможностью возникновения побочных явлений. Указанные выше изменения в ритме и проводимости имеют свое электрокардиографическое изображение, а в отношении некоторых их них электрография является единственным способом постановки диагноза. Однако для врача важен так наз. «эффект наперстянки» на электрокардиограмме. Он касается промежуточной части и концевого колебания Т. Выражается в постепенном снижении интервала S—T непосредственно от места скончания крутых кривых и связи его к концу сегмента неожиданно и косо с концевым зубцом Т. Последнее, в свою очередь, также может претерпеть изменения под влиянием наперстянки и выразиться слабым понижением, изоэлектрическим и отрицательным. Описанный таким образом «эффект наперстянки» иногда толкуют как выражение интоксикации наперстянкой, а иногда его считают объективным выражением эффекта наперстянки. Однако, в основе своей оба мнения неправильны, так как стремятся превратить изменения ЭКГ в клинический эталон.

Мы изучили элекрокардиограммы 74 больных, леченных дигиталином. Были подобраны только такие больные, в электрокардиограммах которых до лечения не отмечалось изменений, напоминающих «эффект наперстянки». Из них 40 лечили большими дозами дигиталина до получения выраженных клинических проявлений дигитализации. Остальным давали дозы от 0,1 до 0,3 мг в сутки (поддерживающее лечение), не доводившее клинически до полной дигитализации. В первой группе «эффект наперстянки» был получен у 5% больных, а во второй — у 42%. Кроме того, из 6 больных с перенасыщением наперстянкой «эффект наперстянки» наблюдался лишь у 1. Напротив, у некоторых больных второй группы, в которой лечение проводили умеренной дозой препарата и не отмечалось никаких признаков перенасыщения наперстянкой, «эффект наперстянки» был довольно хорошо выражен на электрокардиограмме.

Зубец Р при лечении наперстянкой иногда несколько повышен, а очень редко получает и своеобразную заостренную форму.

Тот факт, что побочные явления при лечении наперстянкой гораздо более выражены у пожилых, чем у молодых людей, дает некоторым авторам основание предполагать, что это обусловлено некоторой сенсибилизацией сердечной мышцы в связи с содержащейся в молекуле наперстянки циклопентанопергидрофенантренового ядра (173). Однако аллергизирующие свойства последнего не доказаны. В общем, ацитилдигитоксин, представляющий собой промежуточный продукт ланатозида А (изсланид), вызывает в гораздо более слабой степени упомянутые изменения, чем дигитоксин (27). С другой стороны, те же проявления наблюдаются в гораздо более острой форме, как уже было упомянуто, при применении хлорида калия у дигитализированных больных (136).

Интервал Q—T обычно уменьшается под действием наперстянки — выражение уменьшения систолы, но можно наблюдать и некоторое увеличение. Почти никто не считает величину Q—T клиническим основанием для «эффекта наперстянки». Отмечается также и электрическое чередование при лечении наперстянкой.

При лечении хинидином электрокардиограмма изменена сравнительно мало — депрессия зубцов P и T. Гораздо важнее здесь сдвиги, выражающиеся в уширении комплекса QRS, более чем на 50%, что уже является серьезным поводом для прекращения применения хинидина (128).

При внутривенном применении новокаинамида приблизительно в 25% случаев получается уширение комплекса QRS (13). Иногда он приобретает вид вполне выраженной бедренной блокады. Виноградов рекомендует всегда проверять чувствительность к препарату до его применения.

В общем, при умеренных дозах хинидина изменения в ЭКГ наблюдаются приблизительно в 10—12% случаев. Однако при суточных дозах выше 3 г наступает сравнительно легко расширение комплекса QRS, которое может превысить на 50% нормальные размеры комплекса.

Внутривенное применение новокаинамида приводит к более или менее выраженному удлинению P, PQ, QRS, QT и снижению конечного колебания T.

Применяемый во многих случаях хирургического вмешательства или при внутрисердечных исследованиях лидокаин также приводит в некоторых случаях к преходящим нарушениям внутрижелудочковой проводимости.

Применяемый в течение более продолжительного времени имипрамин вызывает увеличение интервала PQ, расширение QRS, доходящего до выраженного бедренного блока, значительно чаще правого, чем левого. Нередкими и сравнительно скоропреходящими бывают нарушения реполяризации. Упомянутые изменения наблюдаются в основном при применении суточных доз, превышающих 1,5 г.

Эметин, иногда даже в умеренных дозах, оказывает влияние на реполяризацию, что на ЭКГ может быть представленно даже инверсией волны T.

Артрохин, при применении суточных доз выше 0,5 г, иногда приводит к увеличению QT и снижению, до инверсии, волны T. При применении препарата в течение более 3 месяцев эти явления могут наблюдаться в 3—8% случаев.

Препараты *группы фенотиазина,* хотя и редко, вызывают преходящие аномалии в реполяризации. Это наблюдалось даже при непродолжительном применении препарата.

Применение массивных доз *кортикостероидов* наряду с общими явлениями гипокалиемии, отражающимися на ЭКГ, вызывают и изолированное удлинение и снижение волны T, появление волны U, увеличение QT, которое, в сущности говоря, превращается в QU.

Неконтролированный прием *препаратов, содержащих калий,* в особенности после применения некоторых диуретиков, иногда приводит к гиперкалиемии при общем понижении натрия в крови. На ЭКГ при умеренной степени электролитного нарушения это выражается в укорочении QT и увеличении амплитуды T. Однако при увеличении концентрации калия в плазме выше 5,5 мэкв/л наступает удлинение PR и QRS. Нарушения реполяризации наблюдаются иногда даже при довольно умеренном применении героина. Характерным для этих изменений является их постоянство после прекращения приема медикамента.

Лечение. Прежде всего прекращение введения вызвавшего нарушение проводимости медикамента и применение стрихнина нитрата по 1 мг с кофеин-бензоатом натрия 0,10 под кожу 4—5 раз в сутки. Если нарушение обнаружено в самом начале, то очень хорошего эффекта можно добиться при помощи коронародилататоров — прениламина (до 200 мг в сутки), новфилина, антистенокардина. Для угнетения тонуса блуждающего нерва можно добавить 1 мг атропина 2—3 раза в сутки. При полной блокаде кроме этих средств при свежих случаях хороший эффект оказывают также алудрин и изопропилнораденалиновые препараты. Если частота ритма сильно снизится и состояние окажется критическим, то можно применить внутривенное капельное вливание норадреналина 11,2% или алупент. Хорошие результаты получали и при своевременном применении кортикостероидов. В этих случаях наперстянка отчасти противопоказана. Гораздо более подчеркнуты противопоказания в отношении хинидина, прокаинамида и аймалина.

При драматическом развитии симптомов можно предпринять интракардиальное введение норадреналина 0,3—0,5 мг или алудрина, разведенного в физиологическом растворе. В таких случаях, если это возможно, показано и применение электростимулятора.

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ЭНДОКАРДИТ

До настоящего времени единственный препарат, подозреваемый в том, что непосредственно вызывает воспалительные изменения эндокарда сердечных клапанов — это толбутамид, применяемый в течение продолжительного времени. Однако гистологические изменения, обнаруживаемые в этих случаях, не особенно убедительны в отношении типичной картины воспалительного процесса.

В значительной мере выраженными, однако, являются лекарственные эндокардиты, наступающие вторично после применения *антибиотиков.* По сути дела, чаще всего они развиваются двумя различными путями. При первом продолжительное применение антибиотиков с ограниченным

спектром действия создает резистентные штаммы из числа слабо поражаемых антибиотиком бактерий, которые, развивая повышенную патогенность, вызывают типичное воспаление эндокарда.

Второй путь наблюдается чаще всего при сверхмассивном применении антибиотиков широкого спектра действия (при операциях на сердце или на грудной клетке), которые, полностью подавляя всю бактериальную флору, создают условия для развития кандидамикозов. Это, по существу, кандидамикозные эндокардиты.

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ОСТРЫЙ МИОКАРДИТ

Из изученных до настоящего времени случаев острого лекарственного миокардита (25) можно сделать вывод, что значительная часть их обусловлена аллергической реакцией. У некоторых больных явления были столь бурны, что заболевание начиналось с проявлений шока и оканчивалось летально (102). Наиболее тяжелые и быстро развивающиеся из описанных миокардитов этого рода наблюдались после прививки оспы (66). Интерес представляют также миокардиты после применения вакцины ТАП. В отдельных коллективах частота миокардита достигла 0,8%. Утверждают, что в этих явлениях играют роль как антигенные особенности соответствующей вакцины, так и применение ее в определенное время года (поздней весной).

Сравнительно более благоприятное течение миокардитов отмечается при применении антикоагулянтов (99), нейролептиков (82) и эметина (166). Этиология последних миокардитов спорна, и можно предполагать участие как сенсибилизирующего, так и непосредственно токсического фактора. Истинный токсический миокардит причиняют некоторые *цитостатики*, в особенности группы ф т о р о у р а ц и л а (145).

В последнее время (41а) сообщают о хорошо изученных — путем гистологического и ультразвукового исследований — очаговых воспалительных изменениях миокарда при применении дуаномицина для лечения больных лейкемией. Авторы утверждают (62а), что синкопальные явления при продолжительном применении артрохина также являются результатом ограниченных, но множественных изменений миокарда. *Сульфанил-мочевинные препараты,* хотя и исключительно редко, тоже иногда вызывают в сердечной мышце ограниченные изменения характера очагового миокардита (36).

В последнее время у некоторых сенсибилизированных больных гипертонией наблюдались преходящие явления миокардного воспаления в течение продолжительного курса р е з е р п и н о в о г о л е ч е н и я. В опыте такие проявления удалось вызвать применением быстро увеличивающихся доз резерпина и аймалина (146).

Продолжительное применение д и к у м а р и н о в ы х п р е п а р а т о в как профилактическое средство при угрозе инфаркта миокарда иногда сопровождалось параклиническими признаками воспаления сердечной мышцы. Это следует отметить в связи с сообщением о том, что экспериментальное применение дикумарина вызывает не только некроз, но и характерное воспаление отдельных участков сердечной мышцы (57).

Два широко применяющихся в последнее время при нарушении сердечного ритма лекарственных средства — новокаинамид и пропранолол — также обвиняют в том, что они вызывают воспалительные изменения сердечной мышцы у сенсибилизированных больных. Утверждают даже, что углубление сердечной недостаточности при применении пропранолола и остальных β-блокеров является результатом не только их отрицательного инотропного действия, а и вызываемых ими сопутствующих и преходящих воспалительных изменений в сердечной мышце (93).

Продолжительное применение в больших дозах витамина B_{12} вызывало в единичных случаях воспалительные изменения в миокарде у более молодых больных. Обсуждая характер этих изменений, некоторые авторы склонны приписать их появление содержащемуся в витамине B_{12} кобальту (167).

Несмотря на то, что вопрос о вызываемых хинидином воспалительных изменениях миокарда является спорным, не вызывают сомнений дегенеративные изменения, которые в состоянии стать причиной более продолжительного применения хинидина. Показательные в этом отношении экспериментальные исследования малыми дозами хинидина, при которых наблюдается вакуолизация, а также и четкое нарушение структуры митохондриев в кардиомиофибриллах (88).

В течение последних двух десятилетий появились описания лекарственных миокардитов, возникающих при применении ПАСК, фенилбутозона, сульфатиазола, метилтиоурацила и *препаратов ацетилсалициловой кислоты.*

Патологоанатомически в большинстве случаев острого лекарственного миокардита наблюдаются равномерно расположенные изменения как в самих клетках сердечной мышцы, так и в интерстициальной ткани. В последней обнаруживают распространенные или очаговые клеточные инфильтраты, иногда более выраженные вокруг сосудов. Из клеток наиболее часто встречаются лимфоциты и нейтрофильные гранулоциты. Характерными при лекарственном миокардите являются и изменения сосудов сердечной мышцы. Обычно обнаруживают значительные периваэальные инфильтраты, альтернативные изменения в стенках мелких сосудов, иногда внутрисосудистые тромбы. В отношении миофибрилл сердца наблюдается главным образом паренхиматозная дегенерация, очень редко — жировая дегенерация (при эметиновых миокардитах).

Клинически лекарственный острый миокардит не отличается от острого токсического миокардита.

Лечение. Хороший эффект на большую часть лекарственных миокардитов оказывают малые дозы кортикостероидов (дегидрокортизона 20—25 мг в течение 5—6 дней), глюкоза, витамин комплекса В, вит. Е. При лекарственных миокардитах, вызванных хлорпромазиновыми препаратами, очень хороший эффект отмечается при лечении их большими дозами коронародилататоров.

При явлениях выраженной слабости миокарда применяют строфантин. Стрихнина следует избегать, так как при сенсибилизированном миокарде он вызывает обострение явлений. Некоторые авторы (Bloodworth) настойчиво рекомендует избегать при лекарственных миокардитах строфантина и во всех случаях предпочитать наперстянку.

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ МИОКАРДИТ

Этот вид лекарственного миокардита наблюдается главным образом при лечении *сульфаниламидами* (71). Описаны единичные случаи выраженных форм заболевания при применении т о л б у т а м и д а (103).

Основным патогенетическим механизмом в этих случаях является гиперергический комплекс. Непосредственно повреждающий агент здесь не играет почти никакой роли.

Патологоанатомически обнаруживают инфильтраты в миокарде, состоящие преимущественно из эозинофильных гранулоцитов. Особенно выражены периваскулярные изменения.

Клинически он не отличается от эозинофильного миокардита иной этиологии с той лишь разницей, что течение его более краткое.

Лечение этого рода лекарственного миокардита в настоящее время наиболее эффективно осуществляется применением кортикостероидов. В отличие от острого лекарственного миокардита, здесь течение более затяжное, а излечение более медленное.

В единичных случаях осложнение сопровождалось и эозинофильными инфильтратами в легких.

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПЕРИКАРДИТ

О первых случаях лекарственного перикардита сообщили в связи с лечением ф е н и л б у т а з о н о м. Позже некоторые из них были тщательно изучены (162). Характерно то, что фенилбутазоновые перикардиты наблюдаются сравнительно редко, и их появление зависит непосредственно от дозы применяемого лекарства. Нужно также отметить, что все больные были в возрасте моложе 30 лет и что заболевание протекало довольно быстро. Заслуживает внимания тот факт, что опытным путем были установлены выпоты в перикард даже при приеме незначительных количеств фенилбутазона. При сочетании его с кортикостероидами изменения быстро исчезали. В последнее время описаны геморрагические лекарственные перикардиты при лечении *антикоагулянтами* (63), в особенности хорошо выраженные при применении *кумариновых препаратов* (119).

Вследствие изменений бактериальной флоры в организме при применении в течение долгого времени антибиотиков наблюдались перикардиты, вызываемые резистентными бактериальными штаммами, в особенности при лечении пенициллином.

Патологоанатомически при фенилбутазоновых перикардитах обнаруживают легкие формы серо-фибринозного воспаления. При применении антикоагулянтов наблюдается в различной степени выраженный перикардит с геморрагическим выпотом.

Клинически заболевание проявляется явлениями острого перикардита, при котором в наблюдавшихся до настоящего времени случаях отмечается сравнительно умеренный болевой синдром. Течение лекарственного перикардита длится не более 10—15 дней после прекращения приема соответствующего медикамента и включения кортикостероидной терапии. Ни в одном из случаев не было обнаружено сращений.

Лечение. На лекарственные перикардиты обоих видов сравнительно хороший эффект оказывают умеренные дозы кортикостероидов. Перикардиты, вызываемые антикоагулянтами, требовали и более длительного лечения. Отмечались и рецидивы.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ СТЕНОКАРДИЯ

Из практики известно, что применение наперстянки приблизительно в 10% случаев приводит к значительно выраженным явлениям сдавления в области сердца. Почти никогда эти явления не имеют характера стенокардиального приступа, и определение природы этих проявлений затруднено как все еще невыясненным влиянием наперстянки на венечные артерии сердца, так и тем, что в этих случаях у больных уже до того были те или иные жалобы на сдавление в области сердца.

Однако представляют интерес жалобы, имеющие определенный характер стенокардиалного приступа, описываемые в последнее время в связи с применением различных медикаментов.

К наиболее легким и быстро проходящим из этих жалоб относятся нарушения, вызываемые препаратами, принадлежащими к группе фенотиазина. Чаще всего эти явления наблюдаются у женщин в начальном периоде интенсивного лечения; они проходят сравнительно быстро при уменьшении дозы лекарства. Очень редко встречаются и преходящие изменения со стороны электрокардиограммы (24). Тем не менее стенокардиальные проявления при применении фенотиазина заслуживают внимания в связи с тем, что опытным путем установлено четкое снижение коронарного дебита в результате применения 10-ацетил-производных хлоразина.

Более выраженные проявления стенокардии наблюдаются в течение продолжительного лечения изониазидом. Они наблюдаются в среднем у 4—8 % больных, принимающих препарат, обычно через 20—30 дней после начала лечения изониазидом. Иногда приступы принимают угрожающий характер (52) и трудно поддаются лечению коронародилататорами. В этих случаях описывают сравнительно непродолжительные сдвиги в электрокардиограмме, касающиеся как интервала S—T (депрессия, а иногда и повышение), так и конечного зубца T. Нам наблюдались явления стенокардии у 2,9% из принимавших продолжительное время препараты изониазида 168 больных. Следует отметить, что у всех приступы были исключительно легкие и исчезали на 2-й, 3-й день после прекращения приема препарата. Характерным было и то, что они наблюдались чаще при комбинированном применении ПАСК и изониазида, чем при самостоятельном применении последнего.

Кортикостероиды, в особенности назначаемые в ударных дозах, также иногда могут привести к приступам стенокардии (58).

Исследования Aber показали, что в этих случаях, по всей вероятности, кортикостероиды воздействуют на активные системы миокарда, причем изменения в значительной степени напоминают изменения при миокардозе Вурманна и миокардиодистрофии (18). Создалось впечатление, что существует зависимость между количеством примененных

кортикостероидов и наступлением проявлений стенокардий. Предстоит изучение этих взаимоотношений; при этом следует учесть уровень артериального давления, кровоток в венечных сосудах и минутный объем сердца, измененные под влиянием лечения.

Продолжительное применение р е з о х и н а и других синтетических противомалярийных препаратов также приводит к проявлениям стенокардии (85). В некоторых из этих случаев наблюдалось быстропреходящее понижение сегмента S—T (144). В общем, резохиновая стенокардия не бывает особенно тяжелой и проходит без врачебной помощи. У нас создалось впечатление, что при амбулаторном лечении больных инфектполиартритом с начальными проявлениями стенокардии до лечения резохин усиливает жалобы на боли со стороны сердца. У одной из наших больных приходилось несколько раз прекращать лечение резохином после приблизительно десятидневного его применения в связи с тяжелыми ночными приступами стенокардии, которые он вызывал. У нее же бывали и более легкие приступы стенокардии при принятии кортикостероидов по поводу ревматоидного артрита. В связи с этим можно рассматривать и полученные в последнее время экспериментальные данные о дегенеративных изменениях в стенках артериол, в том числе и разветвлений венечных сосудов, при продолжительном применении резохина.

Значительно выраженную стенокардию, хотя и редко, дает применение э м е т и н а, причем в этих случаях почти всегда наблюдалось подчеркнутое понижение сегмента S—T в электрокардиограмме (160). Описывали стенокардию и при внутривенном применении в и т а м и н а К (110) и п р о к а и н а м и д а, причем отмечались электрокардиографические сдвиги и повышение трансаминазной активности после очередной дозы лекарства. Иногда приступы стенокардии были первыми проявлениями наступающего анафилактического шока после введения п е н и ц и л л и н а или при сывороточной болезни (29).

Слабо выраженные проявления стенокардии наблюдали и при более продолжительном приеме *противозачаточных средств,* даже у молодых женщин. При предшествовавших явлениях стенокардии противозачаточные средства вызывали усиление приступов. В таких случаях, при установлении выраженных симптомов стенокардии, рекомендуется прекратить прием противозачаточного средства (114а).

Лечение большинства лекарственных стенокардий заключается прежде всего в прекращении приема подозреваемого лекарства. Обычно непосредственно вслед за тем приступы прекращались. Более упорной является стенокардия, вызываемая при применении изониазида. За исключением последнего случая, при других лекарственных стенокардиях хороший эффект оказывают коронародилататоры.

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА

Первые сообщения о вызываемом лекарственными средствами инфаркте миокарда связаны с применением с е р о т е р а п и и (118) и введением п р о т и в о с т о л б н я ч н о г о а н т и т о к с и н а (114). Однако в этих случаях этиопатогенетический механизм инфарктных состо-

яний до сих пор остается невыясненным, поскольку в клинической картине переплетались и черты анафилактической реакции. Подобная невыясненность отмечается и в более поздних сообщениях о случаях инфаркта миокарда после применения пенициллина и стрептомицина (81).

Сравнительно лучше изучены инфаркты, наблюдавшиеся в последнее время при назначении больших доз нейроплегических средств (138). В этих случаях основным патогенетическим моментом следует считать острое нарушение гемодинамики в венечной системе при сильно выраженном гипотензивном эффекте лекарства (индивидуально) и блокаде регуляторных механизмов кровоснабжения сердца. Проведенные в этом направлении исследования Rosati весьма убедительно подтверждают роль этого патогенетического механизма. Наш больной (инженер, 48 лет), у которого несколько раз были легкие коллапсоидные проявления после приема нейролептиков, по собственной инициативе в конце напряженного дня принял 2 таблетки невролакса. Спустя 20 минут он получил тяжелый приступ стенокардии, окончившийся оформлением сравнительно ограниченного передне-бокового инфаркта.

Подобным, по всей вероятности, является и механизм возникновения инфаркта миокарда при применении *гипотензивных средств группы мекамина (инверсин)* (139).

Проводя экспериментальные исследования с резерпином, Dessen пришел к двум выводам: при применении лекарства в умеренных дозах наблюдается лишь замедление венечного кровотока. Однако при назначении массивных доз почти всегда наблюдаются поражения сердечной мышцы.

В условиях эксперимента поражения миокарда наблюдались при продолжительном применении больших доз витамина B_{12}. Большинство авторов в этих случаях приписывают вредное действие присутствию в нем кобальта, оказывающего влияние как на венечные сосуды, так и непосредственно на миофибриллы.

Не вполне выяснен патогенетический механизм, который приводит к инфаркту миокарда у некоторых больных при применении нитроглицерина (141). Если это не своевременно наступивший инфаркт миокарда в течение стенокардии (по поводу которой и принимался нитроглицерин), то наиболее вероятным механизмом развития этого осложнения является повторная блокада рефлекторно-регуляторных зон венечного кровоснабжения со снижением внутривенечного давления и острым нарушением гемодинамики. У нашей больной таблетка нитроглицерина почти полностью успокоила сравнительно легкий приступ стенокардии; перед сном, почувствовав некоторую тяжесть в области сердца (для большей уверенности!), она приняла $1^{1}/_{2}$ таблетки нитроглицерина, который в течение 5 минут вызвал тяжелый инфаркт передней стенки сердца.

Отмечаются подобные случаи наступления инфаркта миокарда и при применении морфина. Принято считать, что сердечное заболевание наступило вследствие вызванного морфином коллапса. Наблюдали также инфаркт миокарда после применения атропина в качестве обезболивающего средства (146а).

Патогенетический механизм геморрагического инфаркта миокарда, наступающего при лечении антикоагулянтами, все еще недостаточно

выяснен. Следует заметить, что, по данным литературных источников, он встречается не так часто, как это представлено некоторыми авторами в современных монографиях о коронарной патологии. Однако не подлежит сомнению, что процент случаев среди больных, применяющих антикоагулянты, действительно в последнее время увеличивается (133). Это касается и так наз. перизонального вторичного геморрагического инфаркта, наступающего на периферии уже развившегося раньше инфаркта миокарда, леченного антикоагулянтами.

В последнее время все больше внимания уделяют возможности развития инфаркта миокарда при принятии внутрь противозачаточных средств сравнительно молодыми женщинами (109). Необходимы дальнейшие исследования таких случаев для выяснения безвредности этих все шире применяющихся средств. Roger наблюдал при применении противозачаточных средств усиление трансаминазной активности, тем более выраженное, чем старше были пациентки.

Еще несколько лет тому назад сообщения о более частом наступлении инфаркта миокарда у пожилых людей, которые в целях профилактики продолжительное время применяли в и т. B_{15}, были исключительно редки и совсем необоснованы. Однако экспериментальные исследования Achburn показали, что при применении больших доз вит. B_{15} наблюдаются гемодинамические нарушения в коронарной системе, которые при определенных обстоятельствах могут послужить исходным моментом для наступления инфаркта миокарда.

Утверждения об инфаркте миокарда при приеме массивных доз вит. С, внутривенном применении бусколизина, а также и при однократном внутривенном введении β-блокеров недостаточно убедительны.

Патологоанатомически лекарственный инфаркт миокарда бывает сравнительно небольших размеров, чаще на передней стенке. Процент летальности, согласно суммарным исследованиям, ниже обычного (около 20—22%). Больной поправляется сравнительно быстро. До сих пор случаев серьезных осложнений в течение восстановительного и позднего постинфарктного периодов не было описано. Почти у всех больных наблюдалось остаточная стенокардия.

Лечение вызываемого лекарствами инфаркта миокарда проводится по общим принципам лечения инфаркта. У большинства больных отмечается очень хороший эффект коронародилататоров и седативных средств. Назначения строфантина, также как и неоправданной полипрагмазии в этих случаях, следует избегать. Некоторые авторы обратили внимание на то, что при лекарственном инфаркте остаточные изменения электрокардиограммы полностью исчезают с выздоровлением. Однако это зависит от местоположения, размеров и восстановительных способностей инфарктной зоны, а не только от этиологического момента.

СПОНТАННАЯ РЕДИГИТАЛИЗАЦИЯ

В течение последних лет в кардиологической литературе уделяют очень много внимания клиническому феномену под названием спонтанной редигитализации. Идеть речь о синдроме, наблюдающемся у лечимых н а -

перстянкой больных, у которых под влиянием мочегонного средства выделяются большие количества мочи, а спустя день или два без нового приема наперстянки появляется тошнота, рвота, понос, головная боль и другие проявления перенасыщения наперстянкой.

Еще в самом начале изучения этого синдрома ртутные диуретики были освобождены от «непосредственной ответственности». Клинико-экспериментальные исследования с ингибиторами карбоангидразы и хлортиазидовых диуретиков позволили в значительной мере разобраться в природе этого болезненного явления. В связи с обнаружением значительных количеств субстанций наперстянки в транссудате и отечной жидкости дигитализированных больных было дано следующее объяснение: благодаря обильному выделению жидкостей при усиленном диурезе освобождаются значительные количества наперстянки в организме, благодаря действию которых и развивается этот синдром. Некоторые исследования показали, что при отделении 5—8 литров мочи освобождается количество наперстянки, несколько раз превышающее принимаемую больным дозу. Вопрос все еще спорный, и в последнее время существуют исследования, которые выводят на передний план роль электролитных нарушений при обильном мочеотделении (33).

Лечение проводят лишь при ясно выраженных явлениях синдрома. Можно ввести умеренные количества глюкозированной сыворотки капельным методом.

АНАФИЛАКТИЧЕСКИЙ ШОК

После первого сообщения об анафилактическом шоке при применении пенициллина Waldbott в 1949 г. материалы и сообщения в мировой литературе и клинической практике приобрели такие размеры, что превратили эту проблему в один из основных вопросов антибиотикотерапии. Вместе с тем учли и исследовали единичные случаи в прошлом, когда анафилактический шок наступал под влиянием лекарств неантибиотического происхождения.

Все эти вопросы в значительной степени связаны с проблемой о лекарственной аллергии и, несмотря на то, что анафилактический шок является сравнительно редким ее проявлением, она несомненно остается наиболее драматической и приводящей к самой высокой летальности. Лекарственная аллергия (вследствие не только медикаментозного лечения, но также и применения косметических средств, потребления продуктов питания и влияния профессиональных условий) принимает все более крупные размеры, а это с каждым годом умножает и случаи анафилактического шока. По данным Brown, больных с анафилактическим шоком в 13 больших шведских больницах было в 1965 г. на 80% больше, чем в 1964 г.

Этиология и патогенез анафилактического шока обладают некоторыми, хотя и небольшими особенностями, отличающими их от таковых при шоке вообще. Здесь роль нейро-вегетативных нарушений отступает на второй план, уступая место гуморальным изменениям в тканях.

Анафилактический шок является следствием быстро наступающей реакции антиген-антитело в уже сенсибилизированном организме. При этом освобождаются значительные количества гистамина, а, по всей вероятности, и ацетилхолина, цепное взаимодействие между которыми приводит к быстрому и генерализованному параличу сосудов.

Патологоанатомические сдвиги при анафилактическом шоке зависят от продолжительности состояния. Большей частью в легких, сердце, почках, слизистых и мозге можно обнаружить периваскулярные кровоизлияния, микроскопические нарушения интимы малых артерий. В миокарде наблюдается умеренной степени паренхиматозная дегенерация. Есть случаи со свеже развившемся инфарктом миокарда при анафилактическом шоке вследствие применения пенициллина.

Анафилактический шок с молниеносным смертельным исходом наблюдали не только после парентерального применения медикамента (16, 32, 10), но и при его контакте с организмом, осуществленном самыми различными путями. Описаны случаи анафилактического шока после применения пенициллина не только через рот и в суппозиториях (86), но и при наличии минимальных количеств антибиотика в зубной пасте (45) или кожной мази (124).

Принято считать, что первые проявления анафилактического шока, или преанафилактическое состояние, наступают — при парентеральном применении — спустя 10 сек. до 10—15 мин. после впрыскивания антибиотика. Однако наблюдались больные, у которых анафилактический шок наступал через 4 часа после введения антибиотика (14). С другой стороны, считают, что анафилактические явления при применении антибиотиков через рот, заднепроходное отверстие или открытые слизистые оболочки наступают не ранее 20—30 мин. после применения лекарства. А в последнее время все чаще встречаются описания случаев, когда непосредственно после контакта антибиотика со слизистой наступали и анафилактические проявления.

Клинически можно наблюдать молниеносное наступление шока со смертельным исходом в течение нескольких секунд. Однако в большинстве случаев бурным проявлениям предшествуют непродолжительные (1—3 мин.) продромальные явления (озноб, онемение конечностей, быстрая, генерализованная экзантема, иногда ангионевротический отек); вместе с тем наступают и угрожающие проявления со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем, явления, составляющие сущность шока. Наблюдаются одышка, свинцово-серая окраска кожи, холодный пот, тахикардия, рвота, сильно выраженная гипотония, боли в животе и иногда поносы, которые с развитием шока могут стать кровавыми.

При объективном исследовании, насколько это позволяет состояние больного, обнаруживают расширение границ легких, уменьшение притупления сердца, ускоренная сердечная деятельность, глухие тоны, гипотония.

С развитием шокового состояния тоны сердца делаются все глуше и давление снижается все больше. Больного мучит удушье, и если развитие шока не удастся прекратить, в состоянии углубляющейся сердечно-сосудистой слабости конец наступает через 20—30—40 минут.

Имеются описания анафилактических состояний, затянувшиеся на 10—12 часов от начала проявления симптомов. Однако это бывает очень

редко. Драматическая картина анафилактического шока развивается в течение 5—10—20 минут. Этого нельзя забывать, учитывая быстроту, с которой нужно приступить к лечению.

Летальность при анафилактическом шоке лекарственной этиологии еще недавно колебалась в границах от 20 до 40%. В последнее время в связи с более эффективными и своевременно принимаемыми мерами она снизилась до 6—9% (3, 87, 93).

Больные, перенесшие анафилактический шок, обычно полностью выздоравливают. Однако описаны случаи, когда у них после анафилактического шока наблюдались остаточные паретические явления, в особенности со стороны мышц глаз. В единичных случаях отмечались амнестические и апраксические проявления в течение ряда месяцев после шока.

Анафилактический шок наблюдается не только после применения калиевой или натриевой солей пенициллина, но и прокаина пенициллина (12), бензатина пенициллина (116) и даже современных синтетически форм пенициллина. По мнению Drexner, считают, что около 75% случаев анафилактического шока после применения антибиотиков обусловлено применением пенициллиновых препаратов. Приблизительно в 18% случаев анафилактического шока причиной было применение стрептомицина (30). Описаны тяжелые случаи анафилактического шока при применении большинства антибиотиков — тетрациклина (126), эритромицина (7), канамицина (131), новобиоцина (72), ванкомицина (140).

В последнее время растет число сообщений с описаниями анафилактического шока в прошлом при применении *лечебных сывороток*. Сообщают даже об анафилактическом шоке вследствие впрыскивания стандартного гамма-глобулина (25) и энзимных препаратов. Встречается анафилактический шок при применении не только биологических продуктов, но и чисто химических веществ — анальгина (5), мепробамата (155), *витаминов* — вит. B_1 (97), вит. B_{12} (4).

Анафилактический шок, сопутствуемый иногда исключительно тяжелым коллапсом, наблюдали и при внутривенном применении *содержащих йод контрастных веществ*. При этом отмечается, что, хотя и редко, но при негативной пробе на сверхчувствительность может развиться тяжелый коллапс в результате быстрого введения контрастного вещества.

Описаны случаи внезапной смерти в результате применения стрептомицина, неомицина и канамицина, которую, вероятнее всего, можно объяснить курареподобным действием этих антибиотиков.

Внезапную смерть у больных астмой наблюдали и вследствие применения *симпатикомиметиков* — введения адреналина вскоре после ингаляции изопреналина. Опасность таких инцидентов угрожает в основном больным с предшествовавшим поражением миокарда.

Наблюдается немало случаев, когда картина анафилактического шока не развертывается полностью, а наблюдаются лишь продромальные явления (упадок сил, озноб, тошнота) или слабо выраженные симптомы. Есть сообщения о более позднем развитии явлений анафилактического шока и даже о летальном исходе таких случаев. Эти явления должны также быть объектом внимания и наблюдения со стороны врача.

Лечение. Промедление в лечении шока по причине неосведомленности или намерения транспортировать больного могут оказаться роковыми.

При средне выраженных явлениях шока больному вводят прежде всего внутримышечно 0,5—1 мл 0,1% раствора адреналина, причем впрыскивание можно повторить 2—3 раза с несколькоминутным интервалом. Однако, если уже в самом начале явления примут драматический оборот, лучше всего медленно в вену ввести 0,10 мг адреналина с 10—20 мл 20% раствора глюкозы.

Больного укладывают в положение Тренделенбурга — голова в дорзальной флексии — в целях обеспечения наиболее полноценного дыхания. Если необходимо, немедленно дают кислород или, по мере возможности, укладывают его в кислородную палатку под давлением. В том случае, когда вредно действующее лекарство было введено в конечность, некоторые авторы рекомендуют наложить проксимальнее турникет. При продолжении явлений шока и медленном восстановлении приступают к внутривенному вливанию 50—100 мг преднизолона; благоприятное действие оказывает и норадреналин до 2 мг в капельном вливании. Антигистаминовые препараты применяют при наличии выраженных нарушений дыхания и при отсутствии повышенной чувствительности больного к этим препаратам (8). Дальнейшее лечение — как при остром шоке.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ГИПОТОНИЯ И ОРТОСТАТИЧЕСКИЙ КОЛЛАПС

Лекарственные гипотонические и в особенности ортостатическо-гипотонические состояния известны давно. Более продолжительное (а в некоторых случаях даже совсем малых доз) применение п а р а с и м п а т и к о м и м е т и ч е с к и х с р е д с т в (как а ц е т и л х о л и н, п р о с т и г м и н или к а р б о х о л и н (Doryl) приводит к выраженным и довольно стойким гипотониям у 3—8% больных. Систолическое давление у этих больных (без других причин) задерживается в течение недель на уровне 100 мм рт. ст. Восстановление наступает медленно. Подобные состояния наблюдаются при лечении х и н и д и н о м, причем гипотензивное действие может наступить настолько быстро, что выражается в виде коллапса (127). Ортостатическая гипотония наблюдается приблизительно у 5—10% принимающих s e d a t i v a или h y p n o t i c a. У некоторых более чувствительных больных симптомы выражены довольно четко. Артериальное давление, нормальное в лежачем положении, понижается на 20—30—40 мм рт. ст. при вставании. У одной нашей клинически здоровой пациентки уже после 2 таблеток адалина в течение двух недель наблюдались сильные ортостатическо-коллаптоидные явления. Повторный прием адалина спустя полтора года вызвал такую же реакцию.

У больных, долго принимающих н и т р о г л и ц е р и н, также отмечается развитие гипотонических состояний. Это особенно характерно для мужчин пожилого возраста. В связи с этим заслуживает внимания тот факт, что Campion наблюдал в опыте понижение давления в левом желудочке под влиянием нитроглицерина (43).

В последнее время весьма часто встречаются сообщения о стойких гипотонических состояниях, сопровождающихся и ортостатическим кол-

лапсом, при применении некоторых *нейролептиков группы фенотиазина* (аминазин, меллерил) (130). У больных с повышенной чувствительностью мепробамат (Tranquilan) вызывает, хотя и редко, острые ортостатические явления. При имипрамине (тофранил) эти явления наблюдаются чаще, но в более легкой форме. Мы наблюдали 6 человек, принимавших нейролептик тиоксантенового ряда (Truxal), у 5 из которых между 15-м и 20-м днем наступали ортостатические явления. При уменьшении дозы жалобы прекращались.

Ортостатическо-коллаптоидные явления с довольно резко выраженной хипотонией наблюдались и у единичных больных, применявших *ингибиторы моноаминоксидазы* (79). У этих больных развились стойкие хипотонические состояния.

Нарушения в ортостатической координации отмечались и при продолжительном применении эуфиллина (в особенности парентерально) у 2,5% больных (главным образом, женщин). У одной нашей больной со стенокардиальными жалобами и гипертонической болезнью дважды после внутримышечного введения эуфиллина (0, 48) наблюдались тяжелые ортостатическо-коллаптоидные явления. Прием новфиллина внутрь не вызывал никаких жалоб.

Стойкие гипотензивные состояния наблюдаются при более или менее продолжительном применении *препаратов никотиновой кислоты* (в особенности при лечении путем капельного вливания). У некоторых чувствительных больных, у которых до того времени не имелось отклонений артериального давления от нормы, развивались гипотензивные состояния после продолжительного применения витамина B_{15}.

Ортостатическо-коллаптоидные проявления наблюдаются, хотя и редко, при применении *препаратов группы метилэргометрина* (23). В некоторых случаях эти явления весьма тревожны.

Отмечаются и гипотензивные состояния при продолжительном применении пенициллина и бензациллина, а также стрептомицина и канамицина. Особого внимания в этом отношении заслуживает наблюдавшееся в экспериментальных условиях гипотензивное действие тетраолеана и в особенности оксициклина.

Во всех перечисленных случаях гипотензивные проявления имеют комплексный генезис. Ортостатическо-коллаптоидные явления обусловлены обычно косвенным воздействием на вегетативную нервную систему, причем наступает несвоевременная и неадекватная реакция симпатического нерва в отношении сужения сосудов и ускорения сердечной деятельности. Частота гипотензивных состояний, наблюдаемых при применении современных антигипертонических лекарств, постоянно растет и вызывает все более живой интерес.

Ганглиоблокирующие средства, применяемые без контроля со стороны врача, вызывали тяжелые ортостатические коллапсы, в особенности в раннем периоде их применения. Клинический опыт и уточнение лечебных схем снизили до минимума эти случаи. Мы были свидетелями тяжелого с летальным исходом коллапса на третий день от начала лечения эколидом, действие которого было самовольно усилено больным благодаря дополнительному применению адельфана.

Встречаются описания особенно тяжелых гипотензивных состояний, вызываемых препаратами гуанетедина, главным образом в начале назначения его пожилым больным (61, 17, 72, 22).

Резко выраженные гипотензивные состояния вызывают *алкалоиды раувольфии*. Однако описаны и стойкие гипотонии в результате приема малых доз резерпина больными гипертонией в неврогенной фазе (69). Редкими бывают и гипотензивные состояния при лечении альфаметилдофой (презинол). Сравнительно часто ортостатическо-коллаптоидные состояния наблюдались в начальных стадиях применения протовератрина. Хлортиазид и его производные после продолжительного применения также могут привести к развитию гипотонии.

Следует отметить, что препараты, относящиеся к адренолитическим веществам (регитин), могут вызвать при феохромоцитоме тяжелый коллапс, в том числе и со смертельным исходом (104).

Лечение гипотензивных состояний, обусловленных антигипертоническими лекарствами у больных гипертонией, заключается в прекращении приема соответствующего лекарства и обеспечении больному покоя до восстановления нормальных величин артериального давления. Некоторые авторы рекомендуют назначать вит. Е как косвенный регулятор сосудистого тонуса. Следует иметь в виду, что эти больные нуждаются в наблюдении, так как, по мнению многих клиницистов, сердечно-сосудистые нарушения (тромбоз, инфаркт) у них наступают чаще и имеют более тяжелые последствия. В других случаях кроме прекращения применения лекарства или уменьшения его дозы уместно назначить кофеин, стрихнин или эффортил в малых дозах. При гипотензивных состояниях вследствие приема hypotonica и sedativa хорошее лечебное действие оказывает симпатон.

При гипотензивном коллапсе с угрожающей симптоматикой можно под наблюдением врача применять не только комбинации аналептиков (стрихнин, коразол, микорен), но и внутривенное вливание гидрокортизона (не более 25 мг!).

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ГИПЕРТОНИЯ

По своему существу патогенез гипертонических состояний, обусловленных лекарственным воздействием, довольно разнообразен, но в большинстве случаев развитие его последовательно. Лишь в единичных случаях он напоминает отчасти сложную патогенетическую структуру гипертонической болезни (например, кортикостероидная гипертония). В этом отношении патогенез лекарственной гипертонии ближе к патогенезу симптоматических гипертоний.

В практике особенно часто наблюдается различное по степени повышение артериального давления при применении *симпатикомиметических средств* с лечебной целью. Это бывает очень часто при необходимости капельной инфузии норадреналина или подобных ему препаратов. Некоторые авторы (Boden, Kleist) утверждают, что гипертонические состояния, длительность которых достигает несколько недель, установлены у 10—15% больных, у которых прежде не обнаруживалось никаких данных о гипертонической реакции.

При продолжительном применении *адреналиновых* и *амфетаминовых препаратов* в виде капель в нос довольно длительные гипертонические состояния отмечали у значительного процента больных (около 10%). У 3 наших пациенток в возрасте 20 и 25 лет, применявших более 10 дней привин по поводу вазомоторного ринита, наблюдалось гипертоническое состояние, при котором величины давления достигали 180—90 мм рт. ст., и продолжительность его была более месяца после прекращения лечения. Нужно отметить, что гипертонические состояния, наступившие после продолжительного применения нафазолина (в виде капель в нос), наблюдались главным образом у пациентов старше 50 лет.

Минералкортикоиды и *глюкокортикоиды* также вызывают выраженные гипертензивные состояния в зависимости от дозы, вида препарата и продолжительности лечения (38, 106, 143). Однако, в общем, более стойкие гипертонические состояния при лечении кортикостероидами наблюдаются в 6—11% случаев. Сущность этих состояний заключается в развитии субституционного гиперкортицизма с задержкой хлорида и воды.

При лечении *бутазолидиновыми препаратами* и в особенности при богатой солью диете у некоторого числа больных (около 4%) развиваются гипертонические состояния даже при незначительной продолжительности лечения (112). Продолжительное применение слабительных средств так е может привести к умеренному повышению артериального давления, вероятнее всего, в результате вторичного гиперальдостеронизма (92).

Лет 12 тому назад появились сообщения о резком повышении артериального давления и других сопутствующих симптомов (головная боль, тахикардия, покраснение лица, пот) после применения даже единичных доз ипромазина — группы ингибиторов моноаминоксидазы. Впоследствие было установлено, что такие проявления наступают лишь после потребления брынзы, причем лишь созревших, выдержанных сортов. Гипертоническая реакция осуществляется при содействии содержащегося в сыре биогенного амина тиамина (47, 48).

Редкие случаи повышения артериального давления при применении резерпина и гванитидина можно объяснить освобождением норадреналина, которое эти лекарства вызывают у некоторых больных.

Описаны и сравнительно стойкие гипертонические состояния в результате применения *контрастных веществ* для ангиографии (96). Любопытно отметить, что эти состояния гораздо чаще возникали при повторной ангиографии. Природу этого осложнения некоторые авторы объясняют торотрастовыми гранулемами, образовавшимися в почках (169).

Исследования некоторых больных с невыясненной этиологией легочной гипертонии указали на влияние в этом отношении ряда препаратов — ингибиторов аппетита. Исследования являются довольно убедительным вкладом в разрешение этого вопроса.

Хотя и редко, встречаются сообщения от гипертонических состояниях, возникших в результате более или менее продолжительного лечения цитостатиками (150). В последнее время с все более широким применением внутрь противозачаточных средств описывают часто случаи умеренной, но довольно продолжительной гипертонии. В особенности это касается применения *этанилэстрадиоловых препаратов* (anovlar) (74).

При повышении артериального давления, которое Weir наблюдал у молодых женщин, принимавших противозачаточные средства, систолическое давление повышалось в среднем на 36 мм рт. ст., а диастолическое — на 10 мм рт. ст. Нормализация наступала не более как через три месяца после прекращения приема противозачаточных средств (166а).

Лечение. У большинства больных лекарственной гипертонией артериальное давление в более или менее краткий или продолжительный срок приходит к норме. В более упорных случаях гипертонических состояний вследствие применения симпатикомиметиков уместно попробовать назначить альфа-метилдофу (презинол). Он угнетает образование адреналина и норадреналина, а также и синтез серотонина.

При кортикостероидной гипертонии хороший эффект оказывают принимаемые внутрь тиазиновые салуретики (салуретин, эзидрекс, гипотиазид). В остальных случаях назначают алкалоиды раувольфии. Особенно упорны гипертонические состояния, наступающие после применения контрастных веществ для ангиографии.

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ

Лекарственный атеросклероз интересен не только как проявление побочных действий лекарства, но и как феномен, повторяющий некоторые моменты экспериментального атеросклероза. Вот почему в периодической литературе представлено исключительно углубленное его патологоанатомическое изучение.

Первые случаи лекарственного нарушения жирового обмена в стенках артерий описаны в связи с продолжительным применением тиреостатических средств и передозировкой вит. D_2.

При л е ч е н и и в и т. D приблизительно у 10—15% лиц старше 30 лет наблюдается повышение уровня холестерина в крови на 20—25%. Характерно, что наиболее значительное увеличение холестерина бывает на первом месяце интенсивного лечения (61, 70). Заслуживает внимания и тот факт, что у лиц моложе 30 лет эти проявления выражены гораздо слабее. Eisenstein представил исключительно добросовестно проведенные исследования, ясно указывающие на степени развития склеротически-кальцификационных сдвигов под влиянием лечения вит. D (61).

При широком в последнее время применении в и т . D_3 также отмечаются как изменения в соотношении жиров в сыворотке крови, так и непосредственное атерогенное влияние на стенки артерий. Эти свойства вит. D_3 особенно усиливаются при богатой холестерином диете (105).

Весьма характерны атероматозные и атеросклеротические изменения в стенках артерий при продолжительном лечении *препаратами адреналина,* в особенности у больных астмой, о чем уже давно имеются сообщения в литературе. Предполагают, что эти изменения менее выражены при приеме препаратов путем ингаляций.

Первые сообщения об атероматозных изменениях в стенках артерий под влиянием к о р т и з о н о в о г о л е ч е н и я и л и л е ч е н и я А К Т Г относятся приблизительно к 1955 г. (21). С тех пор все чаще встречаются сообщения как о морфологических изменениях в интиме артерий, так и о выраженном повышении уровня холестерина в крови

под действием кортикостероидов. Попытки объяснить патогенез этих процессов единственно непосредственным действием гормонов надпочечников не удовлетворяют. Не подлежит сомнению, что гормональное лечение дает толчок к действию и других механизмов, имеющих характер цепной реакции, которые до настоящего времени выяснить не удалось.

Несмотря на то, что в последнее время чаще сообщают о склеротических процессах, обусловленных лечением гормонами и витаминами, не меньший интерес вызывает и атеросклероз, вызванный продолжительным применением содержащих эрготамин препаратов (73). У некоторых из этих больных в течение процесса развивался инфаркт миокарда (77). Трудно объяснить патогенетические моменты, приводящие к атеросклеротическим сдвигам при эрготаминовом лечении; тем не менее следует иметь в виду, что в основе всего механизма лежит, по всей вероятности, стойкое спастическое состояние гладкой мускулатуры артерий, обусловленное эрготамином.

Существует немало клинических подозрений на атерогенное влияние и некоторых других лекарственных средств, но пока что экспериментальные данные об атерогенном влиянии терапевтических доз рентгеновых лучей (162), кофеина (49) и гиалуроновой кислоты (147) не слишком убедительны.

Сообщают в последнее время и о незначительном повышении содержания холестерина в крови и легких атероматозных изменениях в стенках сосудов при лечении *ганглиоблокирующими веществами* и даже *резерпиновыми препаратами*. Разумеется, степень участия лекарства в этом процессе оценить трудно вследствие этиологической и патогенетической роли, которую играет гипертония в развитии атеросклероза.

Патологоанатомические особенности, отличающие вызванный лекарством атеросклероз от целостной морфологической картины при спонтанном атеросклерозе, незначительны. Утверждают, что патогистологические процессы при вызванном лекарственным воздействием атеросклерозе слабее и не так полно выражены. Наиболее сильные проявления наблюдаются в интиме. В отношении регионарной локализации также утверждают, что чаще поражаются артерии конечностей и мозга. Следует отметить, что при обусловленном вит. D атеросклерозе процессы кальцификации в интиме выражены исключительно сильно.

Лечение. При лекарственном атеросклерозе с начальными явлениями нарушения проводимости сосудов некоторого эффекта можно добиться применением антикоагулянтной терапии. Существуют мнения, что на нарушения, вызванные атероматозными изменениями при применении кортикостероидов, можно повлиять в некоторой степени препаратами никотиновой кислоты и нуклеотидами. Последствия атеросклеротического поражения артерий лечат симптоматически. В последнее время некоторые авторы рекомендуют при применении вит. D назначать дополнительно и липотропные вещества.

КОРТИЗОНОВЫЙ АРТЕРИИТ

Проявление этого заболевания чаще всего наблюдается при продолжительном лечении кортизоном хронического ревматоидного артрита.

Это заболевание, развивающееся после продолжительного кортикостероидного лечения (главным образом кортизоном, реже — дельта-кортизоновыми препаратами) и выражающееся в симптомах со стороны суставов, нарушениях периферического кровообращения (возможны и гангрены), флебитах, лихорадочных реакциях и, иногда, перикардите, плеврите, а, возможно, и в поражениях почек. В большинстве случаев проявления наступают постепенно в ходе хронического суставного заболевания, по поводу которого и применяют лечение кортизоном. Характерно также, что эти симптомы наблюдаются чаще у женщин в возрасте, приближающемся к климактерию.

Патологоанатомически обнаруживают данные о неспецифическом артериите с обильной лимфоцитарной инфильтрацией в адвентиции и фиброзных ограниченных изменениях в интиме. Клеточные инфильтраты обнаруживают и в стенках вен. Иногда изменения наступают и в капиллярах. Aber наблюдал изменения в артериях малого калибра, весьма характерные для некротично-гранулематозных ангиитов (58). Из сказанного видно, что в данном случае это уже не чистый артериит, а скорее более общий процесс типа ангиитов.

Заболевание — редкое (приблизительно у 0,02% принимающих кортикостероиды). Однако в последнее время наблюдается некоторое учащение его у молодых людей.

Кортизоновые артерииты трудно поддаются лечению. Создается впечатление, что в тех случаях, когда заболевание начинается сравнительно остро, существует склонность к самоизлечению. Тем не менее следует иметь в виду, что применение кортизона следует прекращать не сразу, а постепенно уменьшая дозу.

УЗЕЛКОВЫЙ ПЕРИАРТЕРИИТ

Существенную роль в патогенезе этого заболевания играют аллергическо-гиперергические моменты, а это дает некоторым авторам основание считать, что в некотором проценте случаев узелкового периартериита патогенетическим фактором является лекарственное воздействие.

Впервые Hagemann в 1937 г. сообщил о характерных для узелкового периартериита изменениях в сосудах больного, перенесшего сывороточную болезнь. Вскоре затем появились сообщения о возникновении типичных проявлений узелкового периартериита после продолжительного применения *сульфаниламидов*. С тех пор количество сообщений в периодической литературе об узелковом периартериите после продолжительного медикаментозного воздействия увеличивается в геометрической прогрессии.

В настоящее время следующие лекарства чаще всего подозревают в роли возбудителей болезни: *сывороточные препараты*, тиоурацил (51), толбутамид (120), сульфаниламиды, *препараты*

йода, органический мышьяк, пенициллин (20), фенилбутазон (58), хлорпромазин, *фталазиновые препараты,* ПАСК (20) и др.

Чаще всего из перечисленных лечебных средств «обвиняют» *сульфаниламиды* и тиоурацил. Из тиоурациловых препаратов наиболее подозрительным является фенилтиоурацил. В последнее время обращают внимание и на синтетический пенициллин (бинотал), а также и на некоторые из современных антибиотиков широкого спектра действия, в особенности после более продолжительного их применения.

Для *клинических проявлений* заболевания характерны слабо выраженные симптомы узелкового периартериита, причем течение его гораздо более затяжное; болезнь очень трудно поддается лечению.

Лечение узелкового периартериита при вероятной обусловленности его лекарством проводят энергично кортикостероидами. Если лечение начинать в ранних стадиях заболевания, то результаты более обнадеживающие. В общем, эти формы заболевания медленнее поддаются лечению, чем обычно.

ОБЛИТЕРИРУЮЩИЙ ЭНДАРТЕРИИТ

Невыясненность этиологических и патологических факторов болезни Бюргера заставляет нас быть сдержанными при определении роли лекарственных веществ в возникновении облитерирующего эндартериита.

Тем не менее существует немало сообщений с описаниями изменений, характерных для болезни Бюргера, наступавших после более или менее продолжительного применения данного лекарства. Чаще всего это наблюдалось при применении *сульфаниламидов* и пенициллина или после комбинированного лечения *сульфаниламидами,* пенициллином и стрептомицином (26).

Пролиферативные эндангииты описаны и при более продолжительном применении норадреналина (41). Во всех этих случаях наиболее выраженные эндангиитные изменения, а также и облитерирующие процессы локализованы в сосудах конечностей, однако аналогичные явления обнаруживали и в сосудах внутренних органов, и, в частности, в почках.

У больных, которых долго лечили антибиотиками по поводу подострого бактериального эндокардита, наблюдались характерные для облитерирующего эндангиита изменения в сосудах сердца.

Проявления заболевания наступают довольно характерно через 2—3 недели до месяца после интенсивного лечения указанными лекарствами, причем первыми признаками являются парестезии, синюшность дистальных участков конечности и очень часто лихорадочные реакции. Из этого видно, что по сравнению с обычным течением здесь начальные моменты облитерирующего тромбангиита выражены более четко. При поражении почечных сосудов обнаруживают альбуминурию, эритроцитурию, цилиндрурию и иногда гипертонические реакции.

Прогноз в отношении излечения консервативными средствами сомнителен. Иногда приходится прибегать к оперативному вмешательству. В отношении жизни прогноз становится угрожающим при поражении почек.

Лечение большей частью симптоматическое; некоторые авторы (Reitz) с успехом пробовали применять паравертебральную блокаду.

ГИПЕРСЕНСИТИВНЫЕ АНГИИТЫ

Рассматривая подробно патологоанатомические и морфологические особенности узелкового периартериита, Zeek, а позже и Rich выделили незначительное число ангиитов, наблюдавшихся в последнее время после приема лекарственных средств (в первую очередь, пенициллина, тиоурацила и *сульфаниламидов)*, при которых гистологические изменения в стенках артерий были совсем незначительными и выражались в слабой лимфоцитарной инфильтрации в адвентиции.

Клинический ход заболевания проявляется упадком сил с утра, утомляемостью, преходящими лихорадочными реакциями. Заболевание имеет благоприятный исход и нисколько не напоминает прогрессирующий и усугубляющийся ход узелкового периартериита.

Перечисленные особенности дают авторам основание выделить эти формы из группы узелкового периартериита и обособить их под условным наименованием гиперсенситивных ангиитов. Однако, пока что нельзя сказать, какова их сущность и является ли их отличие от обычных форм узелкового периартериита принципиальным или лишь степенным. В последнее время все чаще сообщают, что такие изменения наступали и после применения гепарина (165).

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ФЛЕБОСКЛЕРОЗ

Идет речь не о генерализованном флебосклерозе типа Roksem, а о более или менее ограниченных флебосклеротических изменениях, наступающих в некоторых венах при повторяющихся внутривенных вливаниях антибиотиков и гепарина. Подобные изменения, но сравнительно более распространенные, описаны и при внутривенном применении алкоголя. Флебосклеротические процессы наблюдали и у сравнительно молодых мужчин, у которых путем вливаний применяли в течение долгого времени синтетические плазмозаместители. Флебосклеротические изменения с предшествовавшим склерозом наблюдались и при применении *анаболических стероидов.*

Патологоанатомическая находка весьма характерна. Интима вены утолщена за счет развития соединительной ткани, коллагенового вещества и эластических волокон. Отмечаются нарушения в определенных местах внутренней эластической мембраны. Медия также увеличена, причем мышечные волокна обильно инфильтрированы волокнами соединительной ткани. В отличие от обычного флебосклероза, однако, здесь иногда на-

блюдается и клеточная инфильтрация в адвентиции (воспалительный процесс).

Клинически заболевание протекает с характерной тупой болью по ходу конечности и чувством слабости. В течение нескольких месяцев эти жалобы притупляются или полностью прекращаются.

Лечение — как при банальном флебосклерозе.

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ЛОКАЛИЗОВАННЫЙ ТРОМБОФЛЕБИТ

Чаще всего это оформление тромбофлебитного процесса на месте внутривенного применения некоторых лекарственных средств. Следует отметить, что эти тромбофлебиты могут наступить и при полном соблюдении правил манипуляционной техники. Подобные случаи наблюдаются главным образом при впрыскивании *кортикостероидов* (64) или *антибиотиков* (особенно часто ванкомицина) (60). Характерно и то, что при обнаружении обусловленных кортикостероидным лечением проявлений всегда наряду с ними наблюдаются и ограниченные воспалительные изменения в артериальной стенке, т. е. по сути дела речь идет об ограниченном васкулите (84). Тромбозы и тромбофлебитные изменения при лечении кортикостероидами могут быть локализованы иногда довольно далеко от места внутривенного впрыскивания. Описаны и тромбозы системы v. portae, легочных вен и пр. (78). Применение героина также вызывало тромбоз v. portae.

В последнее время все чаще описываются случаи тромбозов при применении *противозачаточных средств* (78а). Это наблюдается гораздо чаще у женщин с уже развившимися варикозными расширениями вен нижних конечностей. Такие осложнения при приеме противозачаточных средств рассматривали как криптогенные тромбозы мозга. Сообщается о курьезном случае, происшедшем с мужчиной 47 лет, применявшим однократно противозачаточное средство, вслед за чем последовала эмболия легки .

Флебиты описаны при внутривенном применении цефалотина (108а), а также и при применении *контрастных веществ* (43а).

Интересны и локализованные тромбофлебитные изменения при интенсивном лечении большими дозами вит. B_{12} (101). Для них характерно исключительно быстрое выздоровление, почти без лечения.

Иногда тяжело протекают тромбофлебиты после прививки комбинированной вакцины тифа, паратифа А, В и столбняка (54), а также и после применения некоторых других биопродуктов.

Клинически тромбофлебит представляет собой ограниченный процесс со сравнительно легким развитием. Редко приходится прибегать к антикоагулянтам.

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ МИГРИРУЮЩИЙ ТРОМБОФЛЕБИТ

Это исключительно редкое патологическое состояние, наблюдающееся главным образом при внутривенном применении *антибиотиков широкого спектра действия*.

Обычно симптомы мигрирующего тромбофлебита возникают не ранее конца первой недели от начала применения антибиотика. Чаще всего место проявления процесса отстоит на некотором расстоянии от места применения лекарства. «Миграция» процесса продолжительна, наблюдается чаще дистально, чем проксимально. Однако, в общем, заболевание протекает легко, с субфебрильными реакциями, и в значительном числе случаев оканчивается самоизлечением.

Нами наблюдались двое больных с развитием мигрирующего тромбофлебита в нижних конечностях после применения хлортетрациклина. У одного из них заболевание протекало легко и в течение месяца излечение наступило при применении лишь внешних процедур. У второго пришлось прибегнуть к антикоагуляционному лечению.

В единичных случаях медикаментозный мигрирующий тромбофлебит рецидивировал через несколько месяцев до года без повторного применения в это время антибиотика.

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ФЕНОМЕН РЕЙНО

Наиболее частой причиной возникновения этого состояния является продолжительное применение в больших дозах *эрготаминовых препаратов*. Однако, независимо от этого, несомненно существуют больные, у которых подчеркнуто выражена чувствительность к эрготамину (95).

В некоторых случаях явления лекарственной реакции протекали очень остро, в других, несмотря на повторение эрготаминового лечения, симптомы проявлялись в незначительной степени и быстро проходили после прекращения применения препарата (31). Иногда процессы в сосудах проявлялись в гораздо более проксимальных зонах артериальной системы, приводя даже к явлениям выраженной беспульсовой болезни (11).

Феномен Рейно описывали и при применении х л о р п р о м а з и н а (91) даже в небольших дозах. Так, у нашей пациентки в климактерии после двудневного применения мепробамата (Miltown) в дозе по 3 таблетки в день возникли выраженные симптомы феномена Рейно, углубившиеся в течение следующих дней. После прекращения приема медикамента явления быстро прекратились — в течение 5—6 дней. Попытка повторить лечения мепробаматом привела к еще более острому проявлению признаков уже после первых трех таблеток.

Клинически лекарственный феномен Рейно проявляется главным образом на пальцах верхних конечностей, причем обычно фаза асфиксии выражена слабее. Иногда, в особенности у чувствительных к эрготамину больных, симптомы могут развиться очень быстро и охватить верхние и нижние конечности. В таких случаях гангренозные изменения требуют оперативного вмешательства.

Описаны и больные, у которых после прекращения приема вредно действующего медикамента заболевание прогрессивно развивалось, несмотря на примененное лечение. Это наблюдалось чаще всего у женщин с предшествовавшими ангионевротическими проявлениями, а также и у больных с повышенной чувствительностью к эрготамину.

Лечение. В легких степенях заболевание быстро проходит после прекращения приема соответствующего медикамента. Однако у большей части заболевших приходится прибегать к дополнительному лечению. Почти у всех больных отмечались хорошие результаты при применении папаверина и прискола. Иногда требовалась анестезия ganglion stellatum. В случае необходимости не следует медлить с оперативным лечением гангренозных участков.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бачев, С. и сътр., Съвр. мед.*, 1970, 11, 19.— 2. *Бачев, С. и сътр. Съвр. мед.*, 1971, 1, 29.— 3. *Бородин, Ю. Терап. арх.*, 1965, 37, 104.— 4. *Бородулин, Ю. Клин. мед.*, 1961, 8, 139.— 5. *Веляева, Н. Терап. арх.*, 1967, 39, 113.— 6. *Виноградов, А. Терап. арх.*, 1957, 20 12.— 7. *Виноградский, О. Терап. арх.*, 1966, 38, 103.— 8. *Гайко, П. Клин. мед.*, 1962 6, 140.— 9. *Грозев, Д. Вътр. бол.*, 1970, 3, 74.— 10. *Грошев, В. Терап. арх.*, 1967, 39, 122.— 11. *Куситасев, Г. Вътр. бол.*, 1970, I, 123.— 12. *Кушаковский, М. Клин. мед.*, 1959, 35, 3. — 13. *Лемберская, З. Терап. арх.*, 1965, 37, 115.— 14. *Лукаш, Е. Терап. арх.*, 1965, 27, 106.— 15. *Оницев, П. Сердечные гликозиды. Недгиз, М.*, 1960, 131.— 16. *Смирнов, Б. Сов. мед.*, 1967, 3, 135.— 17. *Юруков, Б., П. Стоянов.* Странични действия при лекарствената терапия. Хр. Г. Данов, Пловдив, 1963, 86.— 18. *Aber, C. Brit. heart J.*, 1965, 27, 56.— 19. *Achburn, L. Anat. res.*, 1968, 160, 12.— 20. *Adelson, L. J. Pediatr.*, 1951, 39, 446.

21. *Adlesberg, D. J. A. M. A.*, 1955, 159, 1731.— 22. *Arnold, D. Deutsch. med. Wschr.*, 1960, 85, 2357.— 23 *Bailie, T. Brit. med., J.*, 1963, I/5330, 585.— 24. *Ban, T. Canad. med. ass J.*, 1964, 91, 537. — 25. *Barandun, S. Vox sang.*, 1962, 7, 157.— 26. *Berber, J. Lancet*, 1957 I, 510. — 27. *Beckmann, H. Ann. med. thr.*, 1957, 93, 108.— 28. *Beckmann H. Ann. med. thr.*, 1957, 30, 260.— 29. *Bernreiter, M. J. M. A.*, 1957, 170, 1629.— 30. *Berte, J. Amer. rev resp. dis*, 1964, 90, 598.— 31. *Bertho, E et al. Un. med. Canada*, 1969, 98, 773.— 32. *Bertelsen, M. Nord med.*, 1965, 73, 173.— 33. *Bianno, F. Minerva cardiol.*, 1960, 51, 1527.— 34. *Bickel, G. Schw. med, Wschr.*, 1960, 90, 912.— 35. *Bloch, K. Münch. med. Wschr.*, 1964, 106, 942 — 36. *Bloodworth, J. Metabolism.* 1963, 12, 287.— 37. *Boissier, J. et al. Anaest. analg. reamim.*, 1968, 25, 625.— 38. *Bonnadonna, G Minerva med.*, 1964, 55, 2196.— 39. *Borison H. Pharm acol., rev.*, 1953, 5, 193.—40. *Brooke, R. Surgery*, 1964, 55, 803.

41. *Brown, R. Ann. surg.*, 1959, 150, 790.— 42. *Burleson, R. J. A. M. A.*, 1950, 142, 562.— 43. *Campion, B. et al. Mayo clin proc.*, 1970, 45, 573.— 44. *Cleetens, W. Acta cardiol.*, 1953, 8, 433.— 45. *Coates, W. Dtsch. abstr.*, 1964, 9, 54 — 46 *Cohen, S. J. A. M. A.*, 1963, 186,899.— 48. *Cooper, A. Lancet*, 1964, 7332, 537.— 48. *Cunill, J. Lancet*, 1964, 7342, 1067.— 49. *Czocha-Zisanowicz et al. Ann. univ. M. Curie-Sklodovska*, 1959, 14, 181.— 50. *Dalderup, L. Ned. T. geneesk.*, 1965, 109, 770.— 51. *Dalgleish, P. Lancet*, 1952, 2, 924.— 52. *Dancey, R. Amer. rev. resp. dis.*, 1963, 87, 455.— 53. *Dawborn, J. et al. Pharm. clin.*, 1969, 2, 5 — 54. *de Matteis, A. J. path. bact.*, 1964, 88, 597. 55. *Delman, A. Circulation*, 1964, 29, 593.— 56. *Denis, F. R. soc. biol.*, 1963, 157, 206.— 57. *Dessau, F. et al., J. pharmac. exp. ther.*, 1958, 122 18.— 58. *Dimitriu, C. Minerva med.*, 1964, 55, 1906.— 59. *Duriez, J. Brit. med. J.*, 1963, 5361, 853.— 60. *Ealas, L. Austr. med. J.*, 1962, 36, 121.

61. *Eisenstein, R. Arch. path.*, 1964, 77, 27.— 62. *Euselberg, C. Am. heart J.*, 1950, 39, 713. — 63. *Fell, S. New Engl., J. med.*, 1965, 272, 670.— 64. *Ferrimann, D. Practitio-*

ner, 1965, 194, 43.— 65. *Fink, P. Arch. path.*, 1955, 60, 374.— 66. *Finlay-Jones, L. New Engl. J. med.*, 1964, 270, 41.— 67. *Fisch, C. J. Ind. med. ass.*, 1962, 55, 1026.— 68. *Eladung, H. Med. Klinik*, 1961, 56, 1293.— 69. *Fletcher, G. New Engl. J. med.*, 1963, 268, 493.— 70. *Feenstra, L. Ned T. geneesk.*, 1965, 109, 615.— 71. *Freuch, A. Amer. J. path.*, 1942, 18, 109.— 72. *Fristed, B. Acta med. Scand* 1961, 155, 169.— 73. *Fuchs, M. J. A. M. A.*, 1950, 143, 1462.— 74. *Fuhr, S. Ned. T. geneesk.* 1964, 108, 670.— 75. *Cault, J. Med. J. Austr.*, 1964, 216, 148.— 76. *Geislak, G. Nervenartz*, 1960, 31, 102.— 77. *Goldfischer, R. New Engl. J. med.*, 1960, 262, 860.— 78. *Goodmann, N. Pediatrics*, 1964, 34, 861.— 79. *Grant, A. Amer. heart J.*, 1964, 67, 135.— 80. *Cray, M. et al. Fed. proc.*, 1963, 22, 269.

81. *Gupta, S. Tubercule*, 1957, 38, 416.— 82. *Hall, G. Brit. med. J.*, 1965, 57, 415.— 83. *Harrison, T.* Year book of Medicine Chicago, 1965, 57, 415.— 84. *Hazard, J. Presse med.*, 1964, 72, 155.— 85. *Helt, O. Brit. med. J.*, 1964, 5382, 56.— 86. *Heraud, G. Presse méd.*, 1964, 72, 2931.— 87. *Hewit, H. J. A. M. A.*, 1963, 185, 264. — 88. *Hiot, D., H. Thompson*, Fed. proc., 1969, 28, 478.— 89. *Hochrein, H. Med. Welt*, 1965, 3, 577.— 90. *Hodge, P. Med. J. Austr.*, 1957, 44, 640.— 91. *Hodges, R. Brit. med. J.*, 1959, 2, 918.— 92. *Hoff, F. Verh. dtsch. ges. Inn. Med.*, 1961, 67, 473.— 93. *Jasmin, G. Ann. N. Y. acad. sci.*, 1969, 156, 333.— 94. *Johns, K. J. A. M. A.*, 1950, 143, 1052.— 95. *Joung. J. J. A. M. A.*, 1961, 175, 111.— 96. *Jeseri, L. Amer. heart J.*, 1965, 69, 154.— 97. *Kawasaki, T. Jap. soc. intrn. med.* 1962, 51, 246.— 98. *Kelly, H. Canad. med. ass. J.*, 1963, 89, 546.— 99. *Kerwin, A. Canad. med. ass. J.*, 1963, 89, 346.— 100. *King, J. J. A. M. A.*, 1963, 186, 603.

101. *Klementi, L. Acta med. scand,*, 1964, 176, 121.— 102. *Kline, J. Amer. heart J.*, 1963, 65, 446.— 103. *Kliner, M. Fed. proc.*, 1969, 28, 367.— 104. *Koland, Ch. J. A. M. A.*, 1959, 171, 1806.— 105. *Kudejko, J. Gerontologia*, 1968, 11, 431.— 106. *Landa, L. Rev. invest. clin.*, 1962, 14, 431.— 107. *Lang, E. et al. munch. med. Wschr.*, 1969, 111, 405.— 108. *Levy, R. Z. ges. exp. med.*, 1965, 96, 420.— 109. *Lloyd, G. Brit. med. J.*, 1965, 5434, 587. — 110. *Lower, H.* Drugs and ther. bull., 1963, 5, 97.— 111. *Lowter, C. Brit med. J.*, 1963, 5360, 776.— 112. *Lüllmann, H. Deutsch. med. Wschr.*, 1962, 87, 30.— 113. *McIntyre, J. Canad. anaest. soc. J.*, 1962, 9, 408.— 114. *McManus, J. New Engl. J. med.*, 1950, 242, 17.— 115. *Margolis, S., B. Baker. John Hopk. med. J.*, 1969, 124, 224.— 116. *Marie, J. Sem. hôp. Paris*, 1964, 40, 2517.— 117. *Marriott, H. Circulation*, 1959, 20, 549.— 118. *Mathien, L. Arch. mal. coeur*, 1947, 40, 328.— 119. *Meyler, L.* Side effects of drugs, Amsterdam, Excerpta medica foundation, 1964, 4 ed., 112.— 120. *Moeschlin, S.* Klinik und Therapie der Vergiftungen, Stuttgart, 1964, 4, aufl., 243.

121. *Morrison, L. et al. Circulation*, 1969, 408, 28.— 122. *Nedler, M. Medizinische*, 1965, 93, 1147.— 123. *Noda, M. et al. Jap. circulat. J.*, 1970, 34, 7.— 124. *Nystron, C. J. med. soc.*, 1958, 59, 7.— 125. *O'Driscoll, B. Brit. med. J.*, 1965, 5447, 1434.— 126. *Ory, E. J. A. M. A.*, 1963, 185, 273.— 127. *Parten, B. New Engl., J. med.*, 1952, 247, 125 — 128. *Petter, A. Arch. exp. pharmac.*, 1962, 519, 242.— 129. *Pfaffenschlager, F. Wien. klin. Wschr.*, 1964, 76, 935.— 130. *Ravin, J. Med. Klinik*, 1963, 58, 218. —131 *Ream, C. Ann. int. med.*, 1963, 59, 387.— 132. *Riccitelli, M. J. Am. geriatr. soc.*, 1961, 9, 277 — 133. *Roberts, L. Canad. med. ass. J.*, 1963, 89, 1325.— 134. *Roberts, M. Practitioner*, 1964, 193, 107.— 135. *Robins, S. et al. Circulation*, 1969, 40, sup. 3, 171.— 136 *Rodensky, P. Arch. int. med.*, 1961, 108, 65.— 137. *Rokseth, R. Arch. int. med.*, 1963, 111, 184.— 138. *Rosati, D. Dis. nerv. syst.*, 1964, 25, 366.— 139. *Rosenbloom, S. New Engl. J med.*, 1963, 268, 797.— 140. *Rothenberg, H. J. A. M. A.*, 1959, 171, 1101.

141. *Russek, H. J. A. M. A.*, 1955, 158, 1071.— 142. *Soffer, A. Arch. int. med.*, 1961, 107, 681.— 143. *Sogild, U. Acta med. Scand.*, 1963, 173, 365.— 144. *Sapp, O. J. A. M.A.*, 1964, 187, 373.— 145. *Schell, H. et al. Geriatrics*, 1964, 19, 205.— 146. *Schenk, G. Fed. proc.*, 1963, 22, 253.— 147. *Shröder, M. Verh. dtsch. ges. path.*, 1958, 41, 118.— 148. *Schutz, S. et al. Artzneimit. Forsch.*, 1969, 19, 69.— 149. *Seaton, A. Brit. med. J.*, 1966, 5502, 1522.— 150. *Selawry, O. J. A. M. A.*, 1963, 183, 741.— 151. *Shands, W. J. thor. surg.*, 1956, 31, 320.— 152. *Sokolov, M. et al. Circulation*, 1959, 20, 286 — 153 *Spang, K.* Rithmus strorungen des Herzens, Stuttgart, 1969, 115.— 154. *Spaulding, W. Canad. med., ass. J.*, 1962, 87, 1275.— 155. *Spaulding, W. Canad. med. ass. J.*, 1963, 89, 1137.— 156. *Spaulding, W. et al, Drugs rev.*, 1966, 54, 321.— 157. *Stearns, V. New Engl. J. med.*, 1952, 246, 397.— 158. *Steininger, W. et al. Amer. rev. tuberc.*, 1954,

69, 451.— 159. *Strobach, R. Wien. med. Wschr.*, 1963, 113, 455.— 160. *Testa, O. Minerva ardiol.*, 1964, 24, 130.

161. *Thenot, A. Presse med.*, 1963, 71, 572.— 162. *Thiamson, E. et al. Circulation*, 1968, 38, 25.— 163. *Tiszai, A. Z. ges. inn. Med.*, 1963, 21, 1001.— 164. *Trimble, G et al. Brit. med. J.*, 1965, 5471, 1184.— 165. *Turcotte, J. Arch. surg.*, 1965, 90, 375.— 166. *Wagner, L. Wien. med. Wschr.*, 1964, 114, 180.— 167. *Wiberg, G. et al. Clin. toxicol.*, 1969, 2, 257.— 168. *Zbinden, G. Rev. canad., biol.*, 1963, 22, 257.— 169. *Zollinger, H. Schw. med. Wschr.*, 1957, 87, 1089.— 170. *Zeh, E. Artz. Forsch.*, 1959, 13, 253.— 171. *Zamdek, N. Nord Am. J. path.* 1951, 27, 715.— 172. *Zanhorn, W. Drugs rev.*, 1963, 64, 118.— 173. *Zolf, J. New Engl. J. med.*, 1961, 63, 213.

Дополнительная литература ко II изданию

174. Buja L. al. Cancer, 1973, 32, 771. — 175. Clagett G. et al. J. Amer. Med. ass., 1974, 227, 187.— 176. Fauchier J. P. Amer. cardiol. angiol., 1974, 23, 341.— 177. Goretchen R. Deutsch. Gesundheitsw., 1973, 28, 161.— 178. Heusrhem C., P. Lechat. Les effets indesirables des medicaments. Masson Paris, 1973, 347.— 179. Lipman A. Amer. J. hosp. pharm., 1974, 31, 266.— 180. Maleki M. Amer. heart J., 1973, 85, 742.— 181. Matzner A. Int. J. Addict., 1973, 8, 635.— 182. Rothnie N. et al. Lancet, 1973, 2, 799.— 183. Schenr D. Amer. heart J., 1973, 86, 284.— 184. Weir R. Br. med. J., 1974, I, 533.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

Возможность лекарственных поражений эндокринной системы весьма велика в связи с широким применением в последнее время некоторых гормональных препаратов (кортизоновых препаратов, половых стероидов и др.), а также и в связи с особым положением, которое эта система занимает в организме в качестве важного регулирующего звена в сложной координации обменных процессов.

Чтобы правильнее понять оформленные вследствие применения лекарственных средств эндокринные синдромы, следует вспомнить некоторые основные физиологические особенности эндокринной системы. Секреторная активность отдельных эндокринных желез нормально определяется требованиями, которые ставят интенсивность и характер обменных процессов, регулируемых соответственным гормоном. Эта зависимость объясняется тем, что гормоны в своем взаимодействии с рецептором претерпевают изменения, которые приводят к уменьшению концентрации в телесных жидкостях. Стимул к секреции данного гормона обусловливается прямо или непрямо в зависимости от состояния регулируемого субстрата, например, секреция инсулина стимулируется повышенным содержанием глюкозы в островковой ткани, секреция соматотропного гормона — главным образом понижением гликемии, паратгормона — соотношением между ионами кальция и фосфатов, антидиуретического гормона — осмотической концентрацией жидкостей тела и т. д. Однако в отношении значительной части эндокринных желез регуляция гормональной секреции происходит через посредство гипофизарных гландотропных гормонов. Эта регуляция осуществляется важным для физиологии и патологии механизмом обратной связи (feed-back), который нельзя не учитывать при возникающих при применении лекарств эндокринных синдромов. Например, повышенная концентрация глюкокортикоидов угнетает секрецию гипофизарного адренокортикотропного гормона (АКТГ), уменьшая таким образом интенсивность секреции гормона корой надпочечников. Пониженная концентрация тироксина в телесных жидкостях стимулирует секрецию тиреотропного гормона (ТТГ) аденогипофизом, который в свою очередь стимулирует синтез и секрецию гормонов щитовидной железой. Такие же взаимоотношения существуют и между половыми железами и гонадотропной секрецией гипофиза. Искусственное поддерживание высоких концентраций гормонов при помощи соответствующих препаратов не только вызывает явления, характерные для повышенной функции соответствующей железы, но фактически приводит к ее атрофии, и, наоборот, угнетение лекарствами синтеза гормонов периферической железой наряду с явлениями понижения ее функции приводит и к ее гипертрофии.

Обратная связь между периферическими железами и соответствующими стимуляторами аденогипофиза осуществляется посредством гипоталамической области, в отношении которой в последние годы было доказано, что она выделяет гормональные факторы (releas ing factors), оказывающие воздействие на специфическую секрецию отдельных аденогипофизарных гормонов. Со своей стороны, функциональная активность гипоталамуса находится под воздействием выше расположенных областей ц. н. с., посредством которых осуществляется нервная регуляция эндокринной функции. Биологический смысл этой многоступенчатой регуляционной системы заключается в возможности тончайшей адаптации гормональной секреции к действительным потребностям организма. Различные воздействия, в том числе и лекарственные, в любом из этих звеньев могут расстроить на более или менее продолжительное время механизм обратной связи и вызвать картину эндокринного отклонения, ускользнувшего из-под физиологического нейро-гуморального контроля.

В практике чаще всего встречаются синдромы, связанные с непосредственным воздействием лекарственных средств на функцию эндокринных желез. По сути дела, к этой группе относятся медикаменты, используемые для лечебной коррекции имею-

щихся эндокринных нарушений. Лечебные качества некоторых из них даже случайно были обнаружены в связи с наблюдавшимися эндокриннообменными проявлениями при их использовании с другой терапевтической целью. Так, например, было замечено гипогликемизирующее действие противодиабетических сульфанилмочевинных препаратов при изыскании новых сульфаниламидов с повышенным антибактериальным эффектом, или тиреостатическое действие тиоцианатов, употребляемых в качестве гипотензивных средств (26). Применяемые преимущественно при измененной функции соответствующей эндокринной железы, такие препараты могут привести к нормализации этой функции или даже к ее отклонению в противоположном направлении, т. е. к трансформации одного эндокринного синдрома в другой. У индивидов с нормальной эндокринной функцией они в состоянии вызывать соответствующие нарушения. Механизм действия в этих случаях связан с непосредственным влиянием на биосинтез гормонов. Реже отмечается непрямое действие на эндокринную секрецию — посредством изменения функционального состояния нервной системы или посредством отклонения периферического метаболизма, вызывающего соответствующие реакции со стороны эндокринных желез.

Другой большой группой эндокринных синдромов являются синдромы, созданные в результате непосредственного воздействия лечебных средств на обменные процессы в организме. Сюда включаются синдромы, вызываемые, в первую очередь, применяемыми во многих областях медицины гормональными препаратами, которые назначают не только в целях восполнения гормонального дефицита при соответствующих эндокринных заболеваниях, но гораздо чаще в связи с их биологическими и фармакологическими свойствами, полезными для лечения ряда патологических процессов. Таким действием обладают естественные гормональные продукты, ряд их полусинтетических и синтетических производных, а также и некоторые совершенно различные по своей структуре химические соединения, например, синтетические препараты без стероидного ядра, обладающие мощным эстрогенным действием. В последнем случае гормоноподобный эффект нужно связать с аффинитетом соединения к соответствующему рецептору.

При этих эндокринных синдромах важной особенностью, которую следует учитывать, ввиду их эволюции и лечебного поведения, является несоответствие, существующее между клинической картиной и функциональным состоянием эндокринной системы. Фактически проявления повышенной гормональной концентрации в организме сочетаются с инактивитетной атрофией железы будь-то по причине ингибирующего действия отклонений в периферических обменных процессах, или же благодаря взаимодействию с гипоталамо-гипофизарной системой путем обратной связи.

Следовательно, эндокринные синдромы, обусловливаемые лекарственным лечением, неоднородны по своей природе и могут быть отнесены к 4 основным группам:

1. Синдромы, вызванные трансформацией одного эндокринного заболевания в противоположное вследствие передозировки препарата, примененного для лечения первого. По существу эти синдромы являются осложнением лечения, поскольку превышена оптимальная граница воздействия на существующее эндокринное нарушение; они будут упомянуты лишь в связи с общими их чертами со следующей группой.

2. Эндокринные синдромы при лечении неэндокринных заболеваний препаратами, оказывающими вместе с тем влияние и на функции некоторых эндокринных желез (например, струмогенное действие тиоцианатов, ПАСК и др.). В большинстве случаев это действие на эндокринную систему по силе и значению далеко уступает основному фармакологическому действию препарата, так что его можно рассматривать как побочное действие. Подбор соединений соответствующей группы с преобладанием эндокринного эффекта приводит к созданию препаратов с лечебным применением при эндокринопатиях.

3. Эндокринные синдромы, обусловленные чрезмерным проявлением биологического действия некоторых гормональных препаратов при их применении в течение более продолжительного времени и в более значительных дозах, ввиду их специфического физиологического или фармакологического эффекта при различных заболеваниях (кортизоновые препараты, половые гормоны, тиреоидный экстракт и др.). Эти синдромы в значительной степени напоминают эндогенные гиперфункциональные эндокринные нарушения.

4. Эндокринные синдромы, вызываемые негормональными препаратами, которые влияют на определенные звенья ц. н. с. или периферического метаболизма, и имеющие отношение к эндогенной гормональной секреции (невролептики, резерпин, препараты эстрогенного действия и др.). Механизм их действия в этих случаях не всегда достаточно ясен, и иногда трудно решить, прямой ли это эффект или же их действие осуществляется посредством соответствующей эндокринной железы.

За последние десятилетия в результате многочисленных исследований был открыт ряд химических соединений, вступающих во взаимодействие с отдельными этапами биосинтеза тиреоидных гормонов; эти соединения могут снизить секрецию гормонов в той или иной степени и вызвать морфологические изменения в железе, выраженные прежде всего в ее гиперплазии (струмогенез). Такие соединения встречаются в некоторых естественных источниках питания (естественные струмогены), а некоторые из них используются также в промышленности и терапии. Степень струмогенного действия тех или иных веществ, применяемых для лечения различных заболеваний, неодинакова. Некоторые из наиболее сильно действующих струмогенных субстанций заняли определенное место в терапии тиреотоксикоза. Большинство остальных лекарственных средств имеют незначительное струмогенное действие, проявляющееся либо при очень продолжительном и интенсивном применении, либо при наличии некоторых индивидуальных предпосылок. Поскольку механизм лекарственного струмогенеза связан с угнетением тиреоидной секреции, что в некоторых случаях приводит к клинически выраженному гипотиреоидизму, оба эндокринных синдрома будут рассмотрены вместе.

Этиология и патогенез. Практически наиболее важные из лекарственных средств, которые могут вызвать гиперплазию щитовидной железы, по механизму тиреостатического действия относятся к двум основным группам: одна группа тионамидов и вторая, представленная тиоцианатом (6, 15, 100, 114).

К *тионамидам* принадлежат такие важные для терапии соединения, как т и о м о ч е в и н а, т и о у р а ц и л и м е р к а п т о и м и д а з о л ы, тиреостатическим действием которых пользуются для подавления повышенной функции щитовидной железы при тиреотоксикозе. Эти соединения блокируют синтез тиреоидных гормонов, препятствуя связыванию йода в органической форме (йодирование тирозина, монойодтирозина в дийодтирозин) и образование йодтиронинов (трийодтиронин и тироксин) из йодированных молекул тирозина (85, 111). Последний этап биосинтеза гормонов чувствительнее в отношении действия тионамидов, в то время как йодирование тирозина наиболее устойчиво (61). Механизм осуществления этого эффекта тионамидами еще не вполне выяснен; по всей вероятности, основное значение имеет угнетение тиреоидной пероксидазы (23). Струмогенный эффект угнетается тиреоидными гормонами. Йодиты не противодействуют антитиреоидной активности тионамидов, но могут уменьшить гиперплазию железы, так как при неполной блокаде гормонального биосинтеза они способствуют образованию тироксина. Имеются некоторые не вполне достоверные указания на то, что тиоурацил потенцирует эффект данной дозы тиреотропного гормона на щитовидную железу (62). В свою очередь ТТГ значительно снижает концентрацию тиреостатика в железе и усиливает превращение его в сульфатные соединения.

Тионамиды принимают участие в обмене йода и вне щитовидной железы. Например, п р о п и л т и о у р а ц и л, в особенности если дозы велики, вызывает значительное увеличение почечного клиренса в отношении йодидов, уменьшая таким образом их количество в организме

(по 61). Кроме того, тионамиды оказывают влияние и на расщепление тиреоидных гормонов на периферии (66, 125), что отражается на их обменном эффекте (63). In vitro доказано угнетение превращения тироксина в трийодтиронин под влиянием метилтиоурацила (43).

Подобным механизмом действия обладают и другие лекарственные средства с аминогетероциклической структурой (сульфаниламиды — 20; 89; парааминосалициловая и парааминобензойная кислоты — 82, 59; сульфанилмочевинные препараты — 37, 70) и некоторые полифенолы (например, резорцин — 38). В отношении некоторых из них отмечаются известные различия, которыми, может быть, и объясняется их более слабый струмогенный эффект. Например, сульфаниламиды не понижают пероксидозную активность и редокспотенциал тиреоидных клеток; йодиды не уменьшают, а даже увеличивают гиперплазию щитовидной железы у крыс после введения сульфаниламидов, потенцируя ингибирующий эффект последних более чем в 1000 раз, не меняя таким образом последовательности, в которой нарушаются этапы биосинтеза (89). Парааминосалициловая кислота и сульфанилмочевинные препараты ингибируют поглощение йода щитовидной железой, так что механизм их струмогенного эффекта, по всей вероятности, сложнее. Ингибирующее действие, в частности, толбутамида (растинона) слабее и менее постоянно даже при более продолжительном применении доз, используемых для лечения сахарного диабета (37).

Соединения группы тиоцианата подавляют поглощение йода щитовидной железой, не оказывая, однако, влияния на дальнейшие этапы биосинтеза гормоногенеза (105). Тиоцианат скапливается в небольших количествах в тиреоидной ткани; его концентрация здесь увеличивается под влиянием ТТГ. Он неполностью блокирует возможность проникания йодидов в железу, вследствие чего биосинтез тиреоидных гормонов продолжается, но слабее. Его струмогенному действию препятствует применение йодидов. Это говорит о том, что тиоцианат проявляет конкурирующее действие в отношении активного механизма концентрации йодидов в тиреоидной ткани, по всей вероятности, в связи с некоторым физико-химическим сходством между их ионными состояниями. Аналогичным является и механизм действия других анионов с подобными качествами, как, например, перхлората калия, применяемого в эндокринологии для лечения тиреотоксикоза, но главным образом для выявления возможно существующей блокады биосинтеза тиреоидных гормонов (перхлоратный тест — 13).

Струмогенный эффект могут оказать и другие лекарственные средства при иных механизмах действия. Особенно интересно струмогенное действие *соединений йода*. В то время как увеличение щитовидной железы в связи с дефицитом йода, наблюдающееся в широких масштабах в эндемических районах, сравнительно легко объясняется недостатком материала для синтеза тиреоидных гормонов, труднее истолковать появление зоба с гипотиреоидизмом или без него при нагрузке соединениями йода. По сути дела, биосинтез йодтиронинов протекает наиболее физиологично тогда, когда приток йода в организм находится в определенных оптимальных границах. Резкая нагрузка йодом приводит к значительному повышению уровня йодидов в плазме крови и угнетает включение этого элемента в органическую основу тиреоидных гормонов (эффект Wolff—Chai-

koff — 132). Параллельно с этим наступают и качественные изменения в процессах йодирования в щитовидной железе, обусловливающие уменьшение количества активных тиреоидных гормонов (57). Этот блокирующий гормональный синтез эффект особенно выражен при состояниях тиреоидной гиперфункции и используется в лечебном комплексе тиреотоксикоза. Однако острая йодная блокада щитовидной железы через некоторое время самопроизвольно прекращается, несмотря на продолжение введения высоких доз йодидов, вследствие адаптации к ним железы как выражение уменьшения емкости ее транспортного механизма (35); таким образом концентрация йодидов в железе оказывается недостаточной для поддерживания блокады их органификации. Было установлено, что и хронический прием больших доз йода вызывает некоторую блокаду гормонального синтеза подобно блокаде при остром эффекте Wolff—Chaikoff (95). В литературе, в особенности в последнее время, описаны десятки наблюдений над зобом с микседемой и без нее в результате такого торможения при продолжительном приеме препаратов с высоким содержанием йода (28, 40, 54, 64, 98), даже после бронхографии (109). Опыты на животных показали, что бром также оказывает влияние на метаболизм йода и может при продолжительном применении вызвать гиперплазию щитовидной железы (42).

Описана блокада тиреоидного гормоносинтеза с гиперплазией железы при недостаточно выясненном патогенетическом механизме (9) после продолжительного лечения анемии хлористым кобальтом (75, 113, 115), а также и после хронического приема больными ревматоидным артритом фенилбутазона (29, 79, 81, 90). Известно, что *салицилаты* снижают концентрацию связанного белками йода (СБЙ) путем вымещения тиреоидных гормонов из их связи со специфическими белковыми носителями в плазме, а допускается и возможность взаимодействия продукцией ТТГ или LATS (130); однако убедительных наблюдений, указывающих на отклонения в тиреоидной функции, обусловленных таким изменением в транспорте тиреоидных гормонов под влиянием салицилатов, в печати пока нет. Имеются предположения ингибирующего влияния на тиреоидный биосинтез также глюкозидов наперстянки, содержащих серу *барбитуратов,* некоторых *антибиотиков* (например, тетрациклина) и других лекарств, однако имеющиеся данные противоречивы (27, 93, 104).

Механизм струмогенеза при всех упоминавшихся соединениях, угнетающих тем или иным образом тиреоидный гормоносинтез, связан с уменьшением концентрации тиреоидного гормона в кровообращении, что путем обратной связи вызывает увеличение секреции ТТГ аденогипофизом. Последний усиливает синтез и секрецию тиреоидного гормона, что при продолжительном воздействии приводит к гиперплазии железистой ткани. Если увеличившейся щитовидной железе удается обеспечить достаточную секрецию гормона, появившийся зоб не сопровождается клиническими признаками пониженной функции. Если же блокада гормоносинтеза сильнее и продолжительнее, то наступают явления гипотиреоидизма до выраженной микседемы. Включение дополнительных моментов, связанных с состоянием и реактивностью больного, может обусловить появление дистрофических изменений в железе с дальнейшей независимой от первоначального лекарственного воздействия эволюцией.

Появление лекарственного зоба находится в определенной зависимости от естества, величины дозы и продолжительности применения соответствующего препарата. В струмогенном эффекте упомянутых соединений отмечаются значительные степенные различия. Если принять за единицу антитиреоидное действие 2-тиоурацила, то относительная струмогенная сила 2-аминотиацола для человека оценивают в 2,5, парааминосалициловой кислоты — менее 2,2, карбутамида — 0,05, сульфадиацина — менее 0,05, парааминобензойной кислоты — 0,003 единицы. Антитиреоидное действие сульфагванидина, оцененное в применении к крысе, менее 0,1 (исходя из действия 2-тиоурацила), сульфаниламида — 0,03, карбутамида — 0,005 (61). Толбутамид в качестве антитиреоидного вещества еще менее эффективен. Существующие видовые отличия, а также и неодинаковые критерии оценки антитиреоидного действия препаратов делают трудным сравнение между ними. Очевидно и то, что различными будут и результаты отдельных тестов и в зависимости от конкретного механизма угнетения гормонального биосинтеза тем или иным веществом.

При изучении тиреоидной функции с помощью радиоактивного йода и по концентрации СБЙ в крови при применении некоторых препаратов иногда обнаруживаются резкие отклонения при отсутствии фактически явного струмогенного эффекта. Например, системные исследования в связи с влиянием фенилбутазона на щитовидную железу показали, что этот препарат угнетает поглощение ^{131}J сильнее всего в течение первых дней, после чего его действие ослабевает и даже исчезает, а у некоторы людей вообще не наблюдается. Это объясняет исключительно редкое появление клинических признаков уменьшения гормональной секреции. Угнетение поглощаемости йода щитовидной железой почти до нуля наблюдается уже на первой неделе после приема хлористого кобальта людьми с разными заболеваниями (115), но гиперплазия щитовидной железы и микседема встречаются лишь в отдельных случаях. Исследования у диабетиков, которых долго лечили толбутамидом и хлорпропамидом, указывают на снижение поглощаемости ^{131}J, пониженную концентрацию связанного белками ^{131}J в крови и низкий основной обмен, не устанавливая струмогенного эффекта (70). Сопоставительные исследования с другими диабетиками, леченными другими средствами, указывают на дважды более значительную частоту дискретных гипотиреоидных признаков. С другой стороны, лечение ПАСК в течение нескольких месяцев оказалось достаточным для развития тиреоидной гиперплазии приблизительно у 23% наблюдавшихся McGregor и Somner (82) больных туберкулезом, а у части их — и гипотиреоидных признаков.

Как и можно ожидать, струмогенное действие лекарства зависит от ряда дополнительных моментов и, в первую очередь, от состояния йодного обмена у отдельного больного. Если существует некоторая неполноценность той или иной энзимной системы или если предшествовавшие условия жизни создали предпосылки для развития тиреоидной гиперплазии, то струмогенный эффект лекарственных средств проявится и легче, и быстрее. Это видно из опытов Harrera и сотр. (63): очень малая доза пропилтиоурацила сама по себе не ингибирует синтеза тироксина, но уменьшает его обменный эффект; при достаточном притоке йода щитовидная железа компенсирует эти периферические действия, но при пограничных величинах принимаемого йода может наступить тироксиновая

недостаточность и развиться гиперплазия железы. Этим объясняется и более значительная патогенная роль естественных струмогенов в пище жителей йодонедоимочных районов. То же самое касается и развития тиреоидной гиперплазии под влиянием медикаментов в такие периоды жизни, когда потребности организма в йоде относительно выше (пубертатный возраст, беременность, лактация). Экспериментальные исследования Milcu (88) показали, что струмогенное действие метилтиоурацила зависит в значительной степени от состояния ц.н.с.; декортикация подопытных животных препятствует увеличению щитовидной железы под влиянием препарата. Эти исследования подкрепляют клинические наблюдения и другие экспериментальные данные о влиянии изменений высшей нервной деятельности на поглощаемость ^{131}J щитовидной железой, на уровень СБЙ и струмогенез.

Струмогенное действие лекарств, по-видимому, иногда потенцируется действием других лечебных факторов, не обладающих сами по себе таким эффектом. Это видно из проведенного Beneder (29) случая: у больного зоб появился лишь при комбинированном приеме фенилбутазона и вит. А; отдельный прием этих препаратов не дал такого эффекта. Поскольку эта комбинация не оказала струмогенного действия у других больных, считают, что изменения в железе в данном случае обусловлены особой идиосинкразией, которая, может быть, играет роль и при других лекарственных сочетаниях. Наличие дополнительных моментов является причиной незакономерного проявления струмогенного эффекта при одинаковых дозах и продолжительности приема лекарств у различных людей и особой чувствительности некоторых людей даже к относительно малым количествам струмогенных веществ (53).

Патоморфологически лекарственный зоб характеризуется умеренным увеличением объема и веса железы, чаще всего диффузным, реже — негомогенным, в отдельных случаях с более значительной васкуляризацией. Гистологически чаще обнаруживают мелкие фолликулы, сравнительно слабую окраску коллоида, иногда с выраженной вакуолизацией; эпителиальные клетки фолликулов обычно кубические с более крупными ядрами. Зоб, вызванный большими дозами йода, описывают как плотно диффузный (102) и коллоидный, местами с гиперпластически-пролиферативными изменениями (22, 56). Разница в гистологическом виде оперированных зобов этого типа объясняется неодинаковым сроком между перерывом лечения йодом и проведением исследования (40).

Клинически лекарственный струмогенез проявляется по-разному в зависимости от степени и продолжительности антитиреоидного действия и от предшествовавшего состояния щитовидной железы или наличия дополнительных моментов. При умеренной степени лекарственной ингибиции железа увеличивается диффузно, равномерно; клинических признаков гипотиреоидизма не обнаруживается. При более продолжительном действии струмогенного фактора объем щитовидной железы может значительно увеличиться, причем в ее структуре может наступить некоторая перестройка с появлением более плотных участков, создающих на ощупь впечатление негомогенности или узловатости. В зависимости от величины, быстроты увеличения и расположения участков гиперплазии могут наблюдаться и компрессионные явления. Последние встречаются главным образом при применении тиоурациловых препаратов для

лечения тиреотоксикоза, в особенности при ретротрахеальном расположении части тиреоидной ткани или при частичной или полной ретростернальной локализации железы.

При более значительном угнетении гормонального биосинтеза наступают и по-разному выраженные явления гипотиреоидизма до картины типичной микседемы, которая по своей природе соответствует идиопатической форме заболевания. Микседема после тиреостатического лечения тиреотоксикоза обладает некоторыми особенностями: не все проявления основного заболевания регрессируют параллельно, причем наряду с гипотиреоидными явлениями можно наблюдать и некоторые симптомы базедовой болезни, например, неустойчивость кровообращения, нейро-вегетативные расстройства, невротические нарушения. Нами наблюдалась выраженная задержка жидкостей с мягкими непостоянными отеками конечностей, явно связанные как с прежде существовавшими нарушениями обмена и кровообращения, так и с вызванными гипотиреоидизмом нарушениями. Нередко при лекарственном гипотиреоидизме уже существующий экзофтальм не уменьшается, а даже усиливается, что может отвести внимание от действительного нарушения и быть истолкованным как признак ухудшения тиреотоксикоза, а это, в свою очередь, повлечет за собой неправильное продолжение или даже проведение более интенсивного тиреотоксического лечения. В одном из наблюдавшихся нами случаев развитие экзофтальма и лабильность кровообращения дали основание лечащему врачу непрерывно увеличивать дозу тиреостатиков: больная явилась на консультацию с огромным зобом, охватывающим всю шею, придавливавшим трахею и кровеносные сосуды головы, со значительным экзофтальмом, отеком век и явными признаками гипотиреоидизма — сонливость, сухая кожа, тенденция к брадикардии, запор с метеоризмом и прибавление в весе около 15 кг за 3 месяца. Описана тяжелая компрессия с роковым исходом у новорожденных с врожденным зобом, обусловленная приемом больших количеств йода матерью во время беременности (22, 56).

Клиническая картина гипотиреоидизма, наступившего в связи с медикаментами, принимаемыми по поводу неэндокринных заболеваний, может оказаться измененной проявлениями основного заболевания (лихорадочные состояния, интоксикационный синдром, тахикардия и др.), что может затруднить постановку диагноза и чаще всего является причиной того, что не удается или поздно удается обнаружить нарушение обмена. При применении лекарства антитиреоидного действия нередко наблюдали атрофию и нарушения функций надпочечников и половых желез; хотя и можно допустить возможность непосредственного токсического действия лекарства, по всей вероятности, оно обусловлено вызванным лекарством гипотиреоидизмом.

Нарушения гормоногенеза при применении больших доз йодных препаратов (в некоторых зарубежных специалитетах для лечения хронических бронхитов, бронхиальной астмы, заболеваний сосудов и др. количества йода доходят свыше 1 г в сутки и более) можно распределить в следующие три основные группы:

1. Микседема с зобом — наиболее типичная форма; сначала появляется зоб, а позже наступают и гипотиреоидные нарушения. Отмечаются два варианта в отношении интенсивности поглощения радиоактивного йода щитовидной железой.

2. Микседема без зоба — ее оспаривают в качестве клинической формы лекарственного блока щитовидной железы.

3. Зоб без микседемы, при котором наблюдается лишь тиреоидная гиперплазия без клинически выраженного дефицитного тиреоидного гормоногенеза, несмотря на характерное течение биологических проб (высокий тиреоидный клиренс со значительной концентрацией ^{131}J в железе без угнетения трийодтиронина) (19, 64).

Подобную систематизацию можно, впрочем, применить и в отношении эффекта других медикаментов антитиреоидного действия. В частности, наблюдения Hunton и сотр. относительно частоты гипотиреоидизма у диабетиков, которых долго лечили сульфанилмочевинными препаратами, подкрепляют мнение о существовании лекарственного блока без одновременного развития зоба.

Наличие нарушения в интратиреоидном обмене йода под влиянием лекарств антитиреоидного действия лучше всего подтверждается путем радиоизотопного исследования. При приеме тионамидных препаратов поглощаемость ^{131}J щитовидной железой понижается умеренно в связи с блокадой органификации йода, вызывающей увеличение концентрации его в железистой ткани; перхлоратный тест положителен, т. е. процент изотопа в железе резко снижается после приема перхлората калия. Ингибирование тиоцианатом поглощения йода щитовидной железой выражено сильнее, но и оно не полное, так что процент задерживаемого изотопа медленно увеличивается в течение следующих часов. Для зоба и микседемы вследствие перегрузки йодом характерны ускоренная значительная фиксация ^{131}J с последующим быстрым понижением и положительный перхлоратный тест; в некоторых случаях повышенного поглощения изотопа не наблюдается. Радиоактивность в сыворотке остается в виде йодидов по причине сниженного синтеза тиреоидных гормонов.

При лекарственной микседеме концентрация СБЙ и бутанолэкстрагируемого йода в сыворотке снижена, в то время как общее количество йода обычно в норме. При эутиреоидном зобе величины гормонального йода в сыворотке не падают ниже нижней границы нормы. Остальные лабораторные показатели соответствуют функциональному состоянию железы, и отклонения, которые можно отметить, зависят от степени понижения метаболизма.

Диагноз лекарственного зоба и в особенности микседемы не представляет затруднений, когда применяют препараты известного антитиреоидного действия и думают об их струмогенном эффекте. При продолжительном лечении более значительными дозами этих препаратов нужно систематически проверять путем пальпации состояние щитовидной железы и стараться не пропустить клинические признаки понижения ее функций. В этом отношении следует иметь в виду немотивированное резкое увеличение телесного веса, понижение активности больных и появление сонливости, склонности к запору и метеоризму, изменения влажности и плотности кожи. Тенденция к повышению холестеринемии, понижению основного обмена и в особенности низкие величины СБЙ и пониженная поглощаемость ^{131}J определенно указывают на понижение тиреоидной функции.

Наступление гиперплазии щитовидной железы с гипотиреоидными симптомами или без них в ходе лечения препаратами, обладающими анти-

тиреоидным действием, ставят вопрос о том, в какой степени изменения в состоянии щитовидной железы обусловлены самим лекарством, или же принимают участие и другие моменты, которые могут взаимодействовать с тиреоидной функцией. У больных инфекционными заболеваниями основной вопрос сводится к тому, не причинили ли они поражений щитовидной железе, которые были бы обусловлены воспалительным процессом. Так, не исключается возможность возникновения подострого и хронического неспецифического или специфического тиреоидита в ходе туберкулеза, ревматизма и других процессов. Наиболее характерным, но не обязательным признаком такого осложнения является болезненность щитовидной железы. Разрешение вопроса о наличии воспалительного процесса требует иногда продолжительного наблюдения, сопоставления данных лабораторных анализов с эволюцией основного патологического процесса, оценка того, как отразилось прекращение лечения соответствующим лекарством на состояние железы, а в некоторых случаях и биопсического исследования тиреоидной ткани. Исследование ^{131}J редко помогает отдифференцировать эти состояния, так как отклонения могут в обоих случаях дать аналогичные результаты.

Естественно, в любом случае необходимо выяснить, не обусловлены ли изменения в щитовидной железе другими этиологическими факторами, не связанными с основным заболеванием или соответствующим лекарственным лечением. Разрешение этого вопроса не всегда легкое, поскольку в случаях со спорадическим зобом или идиопатической микседемой этиология большей частью остается неясной. Появление узла без общей гиперплазии железы в принципе говорит против его лекарственного происхождения. Если имеются другие моменты (нарушение функции яичников, климактерий, психотравма), то существует возможность связать с ними появление зоба. Тем не менее роль струмогенного препарата не следует отвергать, даже именно в таких случаях она выражена сильнее. При подобных обстоятельствах наиболее важной для этиологического диагноза является оценка эволюции изменений щитовидной железы после прекращения применявшегося до того времени лекарственного лечения.

Если прежде щитовидная железа была нормальной, то под влиянием лекарства с антитиреоидным действием она обычно увеличивается медленно и постепенно. В случаях предварительной тиреоидной гиперплазии, т. е. при наличии других экзогенных и эндогенных моментов, и в особенности при больших дозах медикаментов, может наступить сравнительно более быстрый рост железы и раньше могут появиться гипотиреоидные признаки. Вообще гипотиреоидная симптоматика развивается постепенно в течение более продолжительного времени до степени выраженной микседемы, если своевременно не будет выявлена роль антитиреоидного препарата. С прекращением дальнейшего приема лекарства начинается освобождение гормоногенеза с постепенным восстановлением нормальной тиреоидной секреции и уменьшением объема железы. Однако в некоторых случаях исходное состояние восстанавливается спонтанно не полностью, в особенности если наступают вторичные дистрофические изменения. Основное значение для такого исхода имеет продолжительность лекарственной ингибиции и предварительное состояние железы.

В большинстве случаев существует тенденция к самопроизвольному излечению, и дополнительного *лечения* не требуется. Процесс обратного развития изменений щитовидной железы можно облегчить некоторыми средствами в соответствии с природой струмогенного препарата. При тионамидных соединениях в целях угнетения повышенной эндогенной секреции ТТГ патогенетически обосновано применение тиреоидных гормонов или тиреоидного экстракта в малых дозах с постепенным их увеличением до оптимально переносимой дозы, которая обычно составляет около 0,20 г тиреоидного экстракта или 50—100 гамм трийодтиронина в сутки. Необходимо обеспечить постоянное наблюдение над больным во избежание передозировки препарата и появления гипертироксинемических симптомов. Для этого и в целях предупреждения возможного кумулятивного эффекта рекомендуют время от времени делать перерыв в несколько дней. При наличии признаков гипотиреоидизма целесообразно, по-нашему, компенсировать гормональный дефицит, субоптимальной, т. е. несколько меньшей, чем необходимая для полного устранения нарушений, дозой с таким расчетом, чтобы угнеталась не полностью тиреотропная секреция; таким образом можно обеспечить скорейшее восстановление нормальной собственной гормональной продукции.

При зобе, обусловленном применением лекарств, содержащих тиоцианат или перхлорат калия, основным лечением является прием йодидов в умеренных дозах (йодистый калий, раствор Люголя), освобождающих железу от лекарственной ингибиции и восстанавливающих нормальную продукцию тиреоидных гормонов. Йодиды могут привести к уменьшению зоба и в тех случаях, когда его появление обусловлено другими лекарствами, патогенетический механизм которых отличается от механизма действия тиоцианата, но в этих случаях их эффект гораздо слабее по сравнению с эффектом тиреоидных препаратов. Не следует забывать, что йодиды потенцируют струмогенное действие сульфаниламидов, что делает их противопоказанными в тех случаях, когда существует подозрение на патогенную роль последних в появлении зоба.

Впрочем, вопрос о применении специфического противозобного лечения с учетом природы струмогенного лекарства ставится главным образом в тех случаях, когда нужно продолжить лечение этим препаратом (например, при тиреотоксикозе) или в отношении первых недель после прекращения этого лечения. Если изменения состояния и функции щитовидной железы не исчезнут после прекращения лекарственной ингибиции, то это значит, что в данном случае играют роль и другие патогенные факторы или вторичные изменения железы, требующие лечения с учетом конкретных особенностей зоба. Однако специфическое противодействие струмогенному эффекту является необходимым для профилактики изменений в щитовидной железе в течение продолжительного применения лекарства с тем или иным антитиреоидным действием. У всех больных, подлежащих подобному лечению, нужно заранее проверить состояние железы и при обнаружении отклонений, в случае надобности, назначить соответствующее лекарственное лечение или профилактические дозы тиреоидных или йодных препаратов.

ГИПОТИРЕОИДИЗМ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ РАДИОАКТИВНЫМ ЙОДОМ

Введение радиоактивного йода в диагностику и терапию тиреоидных заболеваний в течение последних десятилетий наряду с несомненно крупным вкладом в клиническую практику дало и новую этиологическую форму гипотиреоидизма, действительное значение которой еще подлежит оценке. Причиной наступления этого нарушения является функциональное исключение большей, чем необходимо, части тиреоидной ткани для поддержания остатка нормальной секреции тиреоидных гормонов сообразно с обменными потребностями организма. В некоторых случаях это неизбежное следствие, связанное с основной лечебной целью, например, при карциноме щитовидной железы: уничтожить неопластическую ткань или прекратить ее разрастание; спасение жизни больного стоит того, чтобы создать новую болезнь, которую при помощи современных лечебных средств можно было бы в достаточной степени компенсировать. В других случаях это нарушение обусловлено неправильным показанием, например, когда прописывают лечебную дозу радиоактивного йода больным с йоднедоимочным эутиреоидным зобом и невротическими жалобами, возбуждающими подозрение на повышенную функцию щитовидной железы. Однако чаще всего гипотиреоидизм после приема радиоактивного йода является результатом передозировки препарата при лечении тиреотоксикоза не столько вследствие неточной оценки необходимой дозы, сколько по причине неодинаковой индивидуальной чувствительности больных, при которой оптимально определенная доза превращается в слишком большую для данного конкретного случая. В наступлении нарушения, по всей вероятности, играют роль и некоторые не поддающиеся предвидению вторичные реакции в щитовидной железе, вызванные лучевой деструкцией паренхимы.

Частота гипотиреоидизма после изотопного лечения тиреотоксикоза колеблется в различных статистиках в зависимости от лечебной тактики, от требовательности последовавшего за лечением контроля и в особенности от срока наблюдения. В среднем она варьирует около 5—10% (23, 50), чтобы спустя 5—10 лет превысить 25% (23, 60). Эта постоянно прогрессирующая тенденция дает основание ожидать еще более высоких величин в более поздние периоды жизни (47).

Патогенез послеизотопного гипотиреоидизма связан с чрезмерным разрушением железистой паренхимы, ограничивающим синтез тиреоидных гормонов до количества, меньше необходимого для организма. В ранние периоды после приема радиоактивного йода уменьшение гормоногенеза обусловлено непосредственным лучевым воздействием на железистую ткань или сопутствующей ему отечно-воспалительной реакцией, нарушающей нормальную функцию железы. В этих случаях может наступить восстановление функциональных возможностей железы, так что гипотиреоидные явления имеют преходящий характер. В отношении позже проявившихся случаев с микседемой играют роль поздние вторичные реакции — разрастание соединительной ткани или аутоиммунные процессы, связанные с денатурацией тиреоглобулина, что ведет к дальнейшему уничтожению паренхимы (97).

Патоморфологически наблюдается общая атрофия щитовидной железы с выраженным фиброзом, иногда с лимфо-плазмоцитарной инфильтрацией в интерстиции и разрушением фолликулярной структуры.

Клиническая картина соответствует различному по степени тяжести первичному гипотиреоидизму, в более тяжелых случаях — с типичными микседематозными изменениями. В отличие от связанного с тиреостатиками гипотиреоидизма здесь щитовидная железа не увеличена или же нащупывается в виде плотного плоского образования. В зависимости от основного заболевания, ради которого было предпринято изотопное лечение, в клиническую картину включаются и его остаточные явления — экзофтальм, иногда развившийся именно после приема лечебной дозы радиоактивного йода, лабильность кровообращения, дистрофические изменения со стороны миокарда, изменения в скелете при метастатической карциноме щитовидной железы, анемия и пр.

Диагноз трудностей не представляет.

Прогноз при позже наступившей микседеме неблагоприятен quo ad sanationem (50), в то время как при рано возникшем нарушении можно ожидать самопроизвольного обратного развития.

Лечение — заместительное: тиреоидным экстрактом или тиреоидными гормонами в дозе, соответствующей тяжести нарушения.

ГИПЕРТИРЕОИДИЗМ, ВЫЗЫВАЕМЫЙ ЙОДНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ (ЙОД-БАЗЕДОВ)

Возможность наступления гиперфункции щитовидной железы вследствие приема йодных препаратов является давно дискутируемым вопросом, в связи с которым существуют диаметрально противоположные мнения: от убеждения, что прием соединений йода один из главных этиологических факторов тиреотоксикоза вообще до полного отвергания такой связи. По всей вероятности, это объясняется регионарными различиями в условиях метаболизации йода, а оттуда и в чувствительности щитовидной железы к более значительному поступлению в организм этого элемента. В то время как, например, в Америке эта форма тиреотоксикоза кажется почти неизвестной и вообще сомневаются в ее существовании, в некоторых областях Европы она считается довольно частой (24). Особенно податливыми к такой функциональной трансформации щитовидной железы являются больные с большим и давно существовавшим эндемическим зобом, которых подвергают интенсивному лечению йодными препаратами. Такие наблюдения давали основание воздерживаться от применения йода для лечения зоба и даже относиться отрицательно к массовой йодной профилактике в эндемических областях. Критическая оценка существующих данных позволяет в настоящее время отвергнуть крайние мнения и принять, что описанная еще Kocher в 1910 г. клиническая картина йод-базедова или базедовификации существовавшего прежде зоба под влиянием йода — реальная возможность, но не такая частая; она наблюдается лишь у небольшого числа больных, характеризирующихся особой нестабильностью тиреоидного гормоногенеза (127) или получавших большие количества йода (91). Принято считать, что для пациента

с эутиреоидным зобом могут быть опасны количества йода, вдвое превышающие физиологические поступления, т. е. выше 500 γ в сутки. Однако фактически для лечения таких больных часто применяют препараты с гораздо более значительным содержанием йода, не вызывая явлений базедовификации.

Не выяснено, связана ли форма принимаемого йода с большим или меньшим риском гипертиреоидной трансформации. Базедовификация наблюдалась после приема как растворов, содержащих элементарный йод и йодиды (йодная настойка, раствор Люголя, вытяжки из золы водорослей — 24, 127), так и органических препаратов йода (тиреоидный экстракт, тиреоидные гормоны и др. — 21, 124). Мы наблюдали мужчину, который по причине ожирения в течение более месяца принимал по 0,30 г тиреоидного экстракта в сутки; начавшееся уменьшение в весе продолжалось и после прекращения лечения, появились дрожание, сердцебиение, потение, упадок сил: спустя два месяца больной поступил на лечение в эндокринологическую клинику с вполне развитой картиной тиреотоксикоза, который удалось вылечить путем включения продолжительного тиреостатического лечения.

Пока все еще недостаточно выяснен и механизм отклонения йодными препаратами гормонального биосинтеза при различных физиологических и патологических состояниях. Большими дозами йода удается с успехом ликвидировать тиреотоксический криз; ими же добиваются лучшей подготовки к проведению оперативного лечения тиреотоксикоза, а при легких формах заболевания препараты йода могут иметь и самостоятельный лечебный эффект. Это указывает на тот факт, что в определенных условиях они тормозят тиреоидный гормоносинтез. У эутиреоидных субъектов этот ингибирующий эффект может привести к развитию зоба и микседемы, в то время как в других случаях те же дозы вызывают патологический комплекс тиреотоксикоза. То, что базедовификация наблюдается главным образом у больных с уже давно существовавшим зобом, показывает, что для наступления этого нарушения значение имеют измененные условия течения йодного обмена в щитовидной железе и неустойчивость в его регуляции. Несовершенство адаптационных механизмов железы в отношении более высоких величин вводимого йода в одних случаях делает более продолжительным его ингибирующее действие в отношении гормоногенеза до появления микседемы, а в других случаях приводит к интенсивному синтезу тиреоидных гормонов (94). Что касается второй возможности, то следует предположить нарушение физиологического авторегулирующего механизма обратной связи невыясненным путем, или же создаются условия для включения других патогенных моментов (автоиммунные процессы, продукция патологического тиреоидного стимулятора — LATS), поддерживающих в дальнейшем нарушение, несмотря на прекращение введения йода.

Патоморфологическая характеристика щитовидной железы при йодбазедове соответствует картине базедовифицированного зоба, т. е. картине диффузного или узловатого зоба различной степени, часто с вторичными дистрофическими изменениями, с гистологическими элементами тиреоидной гиперфункции (маленькие фолликулы, бедные коллоидом, более высокие эпителиальные клетки с пролиферацией и цитологическими признаками повышенной активности), не всегда равномерно рас-

пределенные в железе, так что наряду с ними обнаруживаются и фолликулы в относительно спокойном состоянии.

Клинически заболевание также выражается подобно базедовифицированному зобу симптомами повышенного метаболизма, нервной возбудимости, с похуданием, адинамией, тахикардией и пр., без ясно выраженных проявлений со стороны глаз и часто с уменьшением размеров существовавшего зоба. Исследование радиоактивным йодом показывает повышенную концентрацию йода в железе, но иногда величины находятся на границе нормы или даже ниже ее. Существенным показателем является содержание связанного белками йода в крови.

Постановка *диагноза* основывается на хронологической связи между приемом больших доз препаратов йода и развитием тиреотоксического синдрома. Труднее всего, конечно, исключить другую причину наступления гиперфункции щитовидной железы, являющуюся, впрочем, одной из причин, почему многие не принимают этиологической роли лечения йодом. Вопрос больше теоретический, поскольку уже развившийся тиреотоксикоз подлежит лечению по общим правилам, и прекращение приема йодных препаратов не влияет на дальнейшую эволюцию процесса.

Наиболее целесообразным лечением в большинстве случаев является субтотальная тиреоидэктомия, как метод выбора при базедовифицированном зобе вообще. Предоперационную подготовку нужно проводить применением тиреостатических препаратов, при помощи которых добиваются угнетения гипертиреоидных проявлений и создаются условия для более благоприятного течения послеоперационного периода, не вызывая каких-либо неудобств для хирургического вмешательства как такового: точные контрольные наблюдения показали, что предоперационная подготовка больных тиреотоксикозом тиреостатиками не увеличивает особенно васкуляризацию железы, не повышает кровопотери и не затрудняет оперативной техники, а даже создает условия для более благоприятного течения послеоперационного периода (116). В случаях незначительного увеличения щитовидной железы хороших лечебных результатов можно добиться уже одним систематическим применением тиреостатиков.

Принимая этиологическую роль препаратов йода в этом заболевании, неуместно применение йодных соединений в лечебном комплексе. Следует воздерживаться от их применения у таких больных в будущем во избежание риска повторения нарушения, если у них существует своеобразная реактивность организма по отношению к йоду. С точки зрения профилактики нельзя применять высоких доз йодных препаратов у больных с многолетним зобом по каким бы то ни было поводам. Следует иметь в виду, что консервативное лечение таких струм не имеет никаких видов на успех; при прогрессирующем росте или при компрессионных явлениях единственно показанным является оперативное лечение. С другой стороны, уместна некоторая критическая оценка целесообразности применения больших доз йодных препаратов по другим поводам (хронические бронхиты, атеросклероз и др.), в особенности в тех случаях, когда трудно определить действительное лечебное значение данного лечебного метода. Если такое лечение обязательно необходимо, проводить его следует после предварительной проверки состояния щитовидной железы, умеренными дозами, периодически и при постоянном наблюдении над больным.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ГИПЕРТИРОКСИНЕМИЯ (ЯТРОГЕННЫЙ ТИРЕОТОКСИКОЗ, THYREOTOXICOSIS FACTITIA)

Иным по своей природе и эволюции является тиреотоксический синдром, вызываемый приемом тиреоидных препаратов в более высоких дозах по сравнению с физиологической секрецией гормона. В клинической практике препараты щитовидной железы или чистые тиреоидные гормоны применяют для лечения микседемы, некоторых форм эутиреоидного или гипотиреоидного зоба, в последнее время все реже при нефротических синдромах и все еще очень часто в борьбе с ожирением. При замещающем лечении гипотиреоидизма тиреоидные препараты доставляют организму недостающие ему гормоны. При зобе стремятся добиться такой концентрации йодотиронинов в крови, которая позволила бы тормозить повышенную секрецию ТТГ и таким образом уменьшить тиреоидную гиперплазию. В остальных случаях лечебный эффект связан с непосредственным действием тиреоидных препаратов на интенсивность обменных процессов, что способствует уменьшению жировых депо и увеличению выделения жидкостей из организма. Введение тиреоидных гормонов в физиологических количествах не привело бы в этих случаях к желанному эффекту, так как они бы тормозили собственную секрецию щитовидной железы посредством уменьшения аденогипофизной тиреотропной секреции, и их концентрация в телесных жидкостях осталась бы неизменной. Для того чтобы добиться лечебного результата, доза гормональных препаратов должна быть несколько выше физиологически секретируемого количества. Создавшаяся слабая гипертироксинемия может вызвать желаемое отклонение в равновесии между липосинтетическими и липолитическими процессами и приведет к усиленной мобилизации жиров и воды из подкожных тканей. Когда этот эффект слабо выражен, он не приводит к особым нарушениям и при достаточно продолжительном применении препаратов уменьшает вес и отеки.

Задержать на оптимальном уровне лекарственную тиреогормональную концентрацию не всегда возможно либо в связи с изменениями в потребностях организма, либо по причине невольной или вольной передозировки, продиктованной желанием добиться более скорого лечебного эффекта. В таких случаях относительно более высокая тироксинемия вызовет различное по степени повышение основного обмена, что приведет к проявлениям симптомов тиреотоксикоза: тахикардия, адинамия, потение, нервность, быстрая потеря веса и пр. Этот ятрогенный тиреотоксикоз, естественно, совсем не идентичен базедовой болезни главным образом потому, что щитовидная железа больного находится в полном функциональном покое. Это доказывается низкой поглощаемостью ^{131}J железой и повышением ее после стимуляции железы ТТГ (118). Вследствие различного патогенетического механизма отсутствуют и выраженные симптомы со стороны глаз, кроме блеска и слабо выраженной ретракции век. Щитовидная железа не увеличена, а если до того был налицо зоб, то, как правило, объем его уменьшается.

Различная чувствительность отдельных систем в отношении действия тиреоидных гормонов является причиной того, что вначале при умеренном повышении доз на передний план выступают те или иные симптомы. Наиболее часто одними из первых симптомов являются сердцебиение

и тахикардия, которые долго могут оставаться единственными. Моносимптомность нарушения является важным признаком ранней фазы в клинической картине, и это следует иметь в виду, чтобы предупредить углубление нарушения при продолжении лечения.

Диагноз при ятрогенном тиреотоксикозе не представляет затруднений, если знать, какие препараты принимал больной. Обычно прекращение лечения тиреоидными гормонами или уменьшение дозы приводит к исчезновению нарушения в течение нескольких дней или недель. Тем не менее прогноз в отношении дальнейшего развития требует некоторой сдержанности, так как не исключено, чтобы эти препараты вызвали развитие йод-базедова, который уже имеет совсем другое значение для состояния больного.

Несмотря на невинный, в общем, характер гипертироксинемических нарушений, в некоторых случаях они могут оказать неблагоприятное отражение в организме, в особенности если до этого существовали поражения миокарда и венечных сосудов, как этого можно ожидать при продолжительной микседеме или у пожилых людей. Резкое повышение возбудимости сердечной мышцы может вызвать сердечную недостаточность или симптомы нарушения в венечных сосудах. Самостоятельное применение тиреоидных препаратов при вторичной микседеме в связи с первичной гипофизарной недостаточностью может дать толчок к проявлению наличной латентной недостаточности надпочечников даже с картиной криза аддисоновой болезни. Гипертироксинемия понижает углеводный толеранс, что может вызвать развитие диабета у предрасположенных индивидов и, как правило, ухудшает состояние больных сахарным диабетом (76, 103).

Ятрогенный тиреотоксикоз обычно не требует иного лечения, кроме прекращения приема тиреоидных препаратов. Если возбуждение у больного слишком велико, включаются седативные или снотворные средства, при тахикардии — препараты хинина, кардиоседативные или адренолитические средства, а при сердечной недостаточности — кардиотонические лекарства. Важным моментом, которым нельзя пренебрегать, является успокаивающая психотерапия.

Профилактика лекарственного тиреотоксикоза требует правильного определения показаний к такому лечению, исключения тиреоидных препаратов при наличии дистрофических изменений сердечной мышцы, постепенного достижения оптимальной замещающей или лечебной дозы, особой осмотрительности при многолетней нелеченной микседеме и у пожилых пациентов, предупреждения больного о риске передозировки и проведения систематического контроля в течение всего периода лечения.

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ГИПЕРГЛЮКОКОРТИКОИДИЗМ (ЯТРОГЕННЫЙ ГИПЕРКОРТИЦИЗМ, ГИПЕРКОРТИЗОНИЗМ)

Широкое введение за последние два десятилетия *кортизоновых препаратов* в лечебную практику почти всех клинических дисциплин создало условия для появления лекарственного гиперкортицизма, соответствующего картине болезни Иценко—Кушинга (30). В то время как при замещающем лечении надпочечниковой недостаточности кортикостерон-

дами последние лишь возмещают недостаток эндогенной надпочечниковой секреции и устраняют отражение этого недостатка на обмен, приближая гормональную концентрацию к физиологической, использование фармакологического эффекта глюкокортикоидов на различные патологические процессы предполагает назначение доз, далеко превышающих физиологическую гормональную секрецию. Так как кортизоновому лечению подвергаются очень часто больные с тяжелыми хроническими болезнями, для которых в некоторых случаях оно является единственным жизнеспасающим средством, применять эти препараты приходится не только интенсивно, но и долго — месяцами и годами (2, 8, 10, 18). Разумеется, при таком интенсивном и продолжительном применении гормональных препаратов их фармакологический эффект неизбежно будет включать и те отклонения в организме, которые связаны с их биологическим действием и характеризуют состояние устойчиво повышенной кортикостероидной секреции. В этом смысле проявления болезни Кушинга при хроническом применении естественных или синтетических кортикостероидных препаратов нельзя рассматривать как побочные явления, как токсические проявления или осложнения лечения: они естественный и неизбежный спутник этого лечения, естественно, выраженные в различной степени в зависимости от величины суточной и общей лечебной дозы. Если доза кортизоновых препаратов в этих случаях не превышает физиологичной глюкокортикоидной секреции организма, то нельзя ожидать лечебных результатов — иначе эндогенная продукция надпочечников оказалась бы достаточной для предупреждения или ликвидации патологического процесса. Вот почему бесплодными остаются усилия создать синтетические производные кортикостероидов, которые бы обладали их фармакологическим действием, но были бы свободны от присущего им гормонально-обменного эффекта.

Синдром Кушинга развивается и при продолжительном лечении АКТГ. По своей природе он близок к эндогенному гиперкортицизму, так как обусловливается вызванными лекарством гиперсекрецией и гиперплазией коры надпочечников больного. Некоторые кушингоидные симптомы наблюдаются и после продолжительного лечения больных туберкулезом препаратами группы тиосемикарбазона или изониазида; их происхождение связывают с преходящими диэнцефало-гипофизарными нарушениями, которые приводят, по всей вероятности, к затяжной гиперсекреции АКТГ (99, 121, 126).

Существенным для клинического проявления ятрогенного гиперкортицизма является фактор времени. При непродолжительном применении даже больших доз кортизоновых препаратов наступают характерные отклонения в обмене органических веществ, которые можно обнаружить путем направленного исследования, но которые не приводят к тем типичным морфологическим и функциональным изменениям в различных системах, которые являются следствием более глубокой и продолжительной перестройки соответствующего субстрата. В этом отношении существуют значительные индивидуальные различия, обусловленные неодинаковыми функциональными возможностями остальных эндокринных желез и вообще компенсаторных механизмов организма, различной чувствительностью рецепторных тканей по отношению к действию гормонов и различными условиями метаболизирования стероидов.

Например, Parfitt описывает больного с постгипофизэктомическим гипопитуитаризмом, у которого поддерживающая доза кортизона в 37,5 мг в сутки вызвала явления синдрома Кушинга, исчезнувшего после включения подходящей замещающей терапии тиреоидными гормонами. О подобном наблюдении сообщает и Howard (69). В принципе, суточная доза кортизона выше 60—75 мг уже связана с риском развития гиперкортицизма (96).

Основные проявления ятрогенного гиперкортицизма связаны со свойственным глюкокортикоидам биологическим действием: усилением белкового катаболизма, а оттуда и гликонеогенеза, создающего условия для повышения гликемии, при характерных изменениях и в обмене жиров с перераспределением жиров в теле (36). Впрочем, эти отклонения в обмене имеют несколько более сложное происхождение, поскольку глюкокортикоиды оказывают влияние на ряд звеньев обмена, а конечный эффект определяется, кроме того, их взаимодействием с другими гормональными и гуморальными факторами. В результате влияния на белковый обмен наступает негативный азотный баланс, уменьшение мышечной массы, уменьшение белковой основы скелета и остеопороз, торможение роста у детей, угнетение продукции иммунных тел. С этим в значительной степени связаны и используемые в терапии эффекты: противовоспалительное и антиаллергическое действия, угнетение иммунологических реакций, противодействие гиперпластическим процессам и пр.

Естественные гормональные продукты коры надпочечников — кортизол и кортизон — наряду с глюкокортикоидным действием обладают и некоторым, хотя и более слабым по сравнению с другими стероидами надпочечников минералокортикоидным эффектом, т. е. задерживают натрий и хлор в организме за счет потери калия. Ряд синтетических глюкокортикоидных производных (преднизоновые препараты и др.) более или менее свободны от минералокортикоидного действия, что часто придает лекарственному гиперкортицизму более чистый, глюкокортикоидный вид по сравнению с эндогенным гиперкортицизмом (87).

Патофизиологической особенностью, свойственной единственно ятрогенному гиперкортицизму, вызываемому кортизоновыми препаратами, является неизбежная в этих случаях атрофия коры надпочечников: высокая концентрация стероидов с глюкокортикоидным действием в организме по механизму обратной связи тормозит гипофизную секрецию АКТГ, что приводит в состояние функционального покоя кору надпочечников больного, и в результате с течением времени приводит к ее атрофии. Поэтому параллельно с торможением секреции кортизона уменьшается и продукция других кортикостероидных гормонов, чем объясняется более слабая выраженность некоторых симптомов, наблюдаемых при эндогенно обусловленном гиперкортицизме, например, гипертрихоз; при экспериментальном введении кортизона задерживается рост волос (36). Умеренно усиленную волосатость при гиперкортицизме следует связать с образованием стероидных метаболитов андрогенного действия.

Атрофия коры надпочечников не дает клинических проявлений, пока принимаемый препарат поддерживает высокую концентрацию стероидов в телесных жидкостях. Однако она может выразиться при стрессовых обстоятельствах, когда наличное количество гормонального препарата окажется недостаточным для удовлетворения резко возросших потреб-

ностей организма, а последний не в состоянии обеспечить необходимой сверхсекреции. Еще яснее и закономернее атрофия коры проявляется при прекращении гормонального лечения, когда наряду с уже наступившими соматическими изменениями, характерными для гиперкортицизма, выявятся и признаки недостаточности коры надпочечников. Особенно опасны в этом периоде различные заболевания, оперативные вмешательства, травмы и перенапряжения, которые могут вызвать тяжелый аддисонов криз. На восстановление функции коры надпочечников после прекращения продолжительного кортизонового лечения обычно необходимы месяцы; инциденты, связанные с ее еще все ограниченными функциональными возможностями, наблюдаются даже в течение 1—2 лет.

Другая существенная патофизиологическая особенность гиперкортизонизма определяется наличием основного болезненного процесса, по поводу которого предпринято гормональное лечение. В значительном числе случаев, подвергающихся интенсивному и продолжительному кортизоновому лечению, это тяжелые системные заболевания, которые уже сами по себе вызывают ряд патологических сдвигов в метаболизме и структуре организма, сочетающихся с обменным эффектом гормональных препаратов. При ревматоидном артрите, например, приблизительно в 30% случаев отмечается наличие генерализированного остеопороза, частота которого достигает 50% у больных, подвергавшихся кортизоновому лечению; эти больные получают компрессионные переломы позвонков, ребер и бедер чаще (приблизительно в 4% случаев — 119), чем при гиперкортизонизме, в сочетании с другим патологическим процессом. Наряду с благоприятным влиянием на специфические болезненные изменения, при коллагенозах насыщение организма кортизоновыми препаратами в немалой части случаев может само по себе вызвать тяжелую мезенхиматозную реакцию, называемую стероидным псевдоревматизмом или острым диссеминированным ревматоид-артритом, которая требует прекращения лечения. То же самое касается и повышенной опасности рассеивания и генерализации существующей инфекции у больных с туберкулезными или гнойными очагами. Это придает некоторую специфику клинической картине и эволюции ятрогенному гиперкортицизму при различных заболеваниях, которую следует учитывать при прогностической оценке и при определении поведения во время лечения.

Клиническая картина гиперкортизонизма, кроме упомянутых патофизиологических особенностей, включает в различной степени и характерные для болезни Иценко—Кушинга основные морфологические и функциональные симптомы. Наиболее частыми и ранними — даже в течение первых недель лечения — являются изменения в виде и состоянии кожи: округление и покраснение лица, петехии, угри, пурпурные полоски на коже, скопление подкожного жира на туловище. Эти изменения, представляющие собой больше косметические дефекты, являются ранним и очевидным признаком ятрогенного гиперкортизонизма; сами по себе они не требуют полного прекращения лечения, но подсказывают необходимость подвергнуть переоценке дальнейшее лечебное поведение и систематически контролировать состояние больного в связи с возможностью появления других, более серьезных отклонений в организме. При тяжелых системных заболеваниях, при которых кортизоновое лечение является основным и незаменимым, приходится мириться с наличием этих явлений,

а дальнейшая дозировка препаратов определяется в зависимости от эволюции показателей активности патологического процесса.

Однако в остальных случаях появления кушинговых изменений в наружности ставит вопрос о том, нельзя ли, не теряя полученного лечебного эффекта, снизить дозы кортизоновых препаратов, подкрепив, по мере возможности, их лечебное действие другими негормональными средствами или терапевтическими методами. При уменьшении дозы и приближении ее к физиологическому количеству или после прекращения лечения (если это допустимо) все симптомы болезни Иценко—Кушинга обычно исчезают в течение нескольких недель или месяца.

Другим сравнительно ранним признаком лекарственного гиперглюкокортикондизма является изменение психического состояния больных. Для болезни Иценко—Кушинга характерны некоторые отклонения в психике, в том числе обычно черты депрессии, а в более тяжелых случаях и появление различных фобий или острых психотических реакций. При кортикостероидном лечении психические изменения определяются в значительной мере взаимодействием между гиперкортицизмом, основным патологическим процессом и преморбидной характеристикой личности. Значительные психические отклонения установлены приблизительно у 40% больных (96). В начале обычно преобладает психическая стимуляция с повышенными активностью и настроением, доходящими в некоторых случаях до настоящей эйфории. Это касается в особенности прикованных к постели больных с мучительными ощущениями, сильными болями или высокой лихорадочной реакцией; повышение самочувствия обусловлено в первую очередь устранением жалоб и надеждой на выздоровление. Позже в эволюцию гиперкортицизма включаются циклические перемены в психике с периодами возбуждения и депрессии, иногда даже с проявлениями психотических инцидентов, в особенности, если наличествуют конституциональные или иные предпосылки для таких нарушений. Эти проявления значительно затрудняют лечебное поведение при тяжелых патологических процессах, так как уменьшение дозы кортизона может ухудшить основные жалобы больного, а это в свою очередь может неблагоприятно отразиться на его психике. В подобных случаях необходимы исключительные такт и внимание, чтобы избежать неблагоприятных последствий психической неустойчивости.

С отрицательным действием на белковый обмен связаны и задержка в росте и скелетное созревание детей, лечимых кортизоновыми препаратами (33). При нормальной эндокринной функции у таких детей суточная кортизоновая доза, превышающая 45 мг/кв. м поверхности тела, тормозит рост. Сам по себе этот эффект не является обеспокаивающим, так как уменьшение дозы, ниже суппрессивной, позволяет восстановить темп развития, а после прекращения лечения даже существует склонность к компенсаторному ускорению процессов роста до его нормализации. Однако при более продолжительном применении кортикостероидов, в особенности при заболеваниях, благоприятствующих атрофии костной ткани, наступивший остеопороз может привести к деформациям и переломам, которые обусловят стойкие изменения в структуре и высоте тела.

Диабетогенное действие кортизоновых препаратов в большинстве случаев компенсируется эндогенной секрецией инсулина, так что в клинической картине ятрогенного гиперкортицизма обычно отсутствуют

симптомы расстроенного углеводного обмена. Сахарный диабет развивается приблизительно у 1% леченных в течение продолжительного времени больных (36), что соответствует вообще частоте заболевания диабетом среди населения и указывает на то, что основное значение для наступления этого нарушения имеет, по всей вероятности, наличие врожденной неполноценности инсулярного аппарата или углеводной регуляции. Другие наблюдения, однако, указывают на более высокий процент (120). По своему характеру этот «стероидный» диабет соответствует инсулино-блокадной форме, редко бывает тяжелее, не имеет склонности к ацидозу и обладает относительно низкой чувствительностью к инсулину (17, 36). Большей частью он остается, хотя и в более легкой форме, и после прекращения гормонального лечения, причем его развитие в дальнейшем не отличается от развития обычной сахарной болезни. Отмечается сравнительно более частое и более раннее проявление дистрофических поражений сосудов сетчатки. У другой части больных гиперкортизонизмом некоторые отклонения углеводного обмена можно доказать лишь при функциональной нагрузке, например, глюкозой. В этих случаях после уменьшения дозы или прекращения применения препарата следует нормализация вызванной нагрузкой гипергликемии, но отдаленные последствия неизвестны.

Умеренное повышение кровяного давления наблюдается у части больных, но обычно оно остается около верхней границы нормы. Более значительная артериальная гипертония наступает при существовавшей прежде гипертонической болезни или поражениях почек, связанных с основным патологическим процессом. Повышение кровяного давления наблюдается чаще при применении препаратов с более выраженным минералокортикоидным действием (фторокортизон, кортизон). В таких случаях, если больной принимает нормальное количество поваренной соли, то может наступить более значительная задержка натрия и воды с появлением отеков, а значительные потери калия при более продолжительном лечении вызывают синдром, напоминающий несахарный диабет: полиурия с низким удельным весом мочи и компенсирующая ее полидипсия (44).

Во время кортизонового лечения, в особенности при появлении кушинговых изменений, часто расстраивается и нормальная функция половых желез у женщин с олиго-опсоменореей или даже аменореей, обусловленные, по всей вероятности, торможением гипофизарной гонадотропной секреции некоторыми метаболитами применявшихся стероидных препаратов.

Диагноз ятрогенного гиперкортицизма поставить нетрудно, так как его эффект следует ожидать при интенсивном лечении кортизоновыми препаратами, а, кроме того, изменения в наружности больного слишком характерны, чтобы не броситься в глаза. Затруднения создает толкование мезенхимной реакции при лечении кортизоновыми препаратами больных коллагенозами, поскольку от правильной оценки этой реакции зависит дальнейшее лечебное поведение. Решение принимается, исходя из всего развития заболевания, полученного до того лечебного результата и характера реакции, но надежное заключение получают в ходе развития жалоб больных при пробном изменении дозировки в том или ином направлении.

Иногда смущает то, что кушингоидная внешность сохраняется надолго после прекращения лечения; ставится вопрос, не создало ли обусловленное лечением бездействие гипофизо-надпочечниковой системы предпосылки для появления чрезмерной реакции, которая в свою очередь вызвала развитие эндогенного кушингова синдрома.

Подобная теоретическая возможность подкрепляется единичными нашими наблюдениями, при которых в течение месяцев после прекращения кортизонового лечения наблюдались повышенная экскреция кортикостероидных метаболитов и усиленная реакция после стимуляции АКТГ. Хотя и позже, но наступает обратное развитие изменений во внешности больного с нормализацией гормональной секреции.

Для оценки тяжести ятрогенного синдрома не достаточно только клинического наблюдения. Необходимо периодически контролировать гликемию и углеводный толеранс, концентрацию электролитов в крови, состояния костей (путем рентгенологического исследования) и функции почек, чтобы своевременно установить возможные отклонения и принять меры для их компенсации.

Лечению ятрогенный гиперкортицизм, по сути дела, не подлежит. Мы миримся с ним, когда этого требуют соображения, связанные со спасением жизни больного или облегчением его страданий, успешно бороться с которыми не удается другими лечебными средствами. Когда после критической оценки решено, что кортизоновое лечение следует продолжать с той же интенсивностью, то нужно принять меры к устранению или уменьшению некоторых неблагоприятных отражений лечения на обменные процессы. В отношении белкового обмена и роста больного этого добиваются при помощи включения в диету богатых белками продуктов, а также прописания анаболических стероидов, если нет противопоказаний к их применению. Некоторые диетические ограничения необходимы в принципе по отношению к сладостям и соли, но они должны быть строже при обнаружении соответствующих отклонений. При значительном понижении углеводного толеранса или при выраженной сахарной болезни включают и инсулиновые препараты. При резком снижении калиемии требуется соответствующее питание и дополнительное введение калиевых солей. Попыткой ослабления ятрогенного эффекта кортизона (в частности, атрофия коры надпочечников) при сохранении его фармакологического действия является прием целой суточной дозы или двудневной дозы препарата полностью в утренние часы: в результате в течение значительной части суток концентрация гормона в крови снижается по физиологической (52).

В тех случаях, когда прекращение кортизонового лечения возможно, существуют и наиболее благоприятные перспективы для ликвидации возникших под влиянием лечения нарушений. Во избежание опасности резкого снижения концентрации кортизона и проявления надпочечниковой недостаточности, прекращение лечения следует осуществлять путем постепенного уменьшения дозы в течение нескольких недель. Одновременная стимуляция коры надпочечников препаратами АКТГ в последнее время подвергается критической переоценке. По-видимому, она препятствует функциональному восстановлению гипоталамо-гипофизо-надпочечниковой системы в целом, от чего зависит адаптивная способность организма. Поскольку указанная тактика при прекращении лечения не

обеспечивает полного восстановления функциональных возможностей системы, больной должен находиться под систематическим контролем в течение 1—2 лет, в особенности при возникновении острых заболеваний, оперативных вмешательств или иных стрессовых положений.

Эффективность кортизонового лечения при самых различных патологических процессах связана с опасностью бескритичного применения этих препаратов и увеличения частоты ятрогенного гиперкортицизма. Несмотря на относительную безобидность внешних проявлений этого синдрома, за ними часто кроются более глубокие нарушения, которые не без значения для организма и связаны с некоторой опасностью для здоровья и даже для жизни больного. Это выводит на передний план *профилактику* гиперкортизонизма, которая связана прежде всего с правильными показаниями к проведению кортизонового лечения, с определением наиболее подходящих для соответствующего случая форм и дозировки препарата с учетом тяжести патологического процесса и поставленной лечебной цели, с использованием более широкого лечебного комплекса, который позволил бы уменьшить дозу гормона; в любом случае необходим систематический контроль за больным и своевременное ограничение или прекращение лечения, если есть достаточные на то основания.

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ГИПОКОРТИЦИЗМ И ПСЕВДОГИПОКОРТИЦИЗМ

Лекарственного торможения функции коры надпочечников можно добиться двумя путями: при помощи *глюкокортикоидных препаратов,* исключающих секрецию эндогенного АКТГ, что приводит к атрофии железы, и при помощи веществ, оказывающих непосредственное цитотоксическое действие или угнетающих выборочно синтез *кортикостероидов.* Первая форма сочетается с явлениями перенасыщения организма кортикостероидами, которые главным образом и определяют клинический облик синдрома; она рассмотрена в связи с гиперкортизонизмом. Однако следует иметь в виду, что созданный таким образом гипокортицизм может дать о себе знать значительно позже, после прекращения кортизонового лечения, когда уже исчезли характерные морфологические признаки, что затрудняет диагностическую ориентировку. Налицо фактическая картина дискретного вторичного гипокортицизма, который при некоторых стрессовых обстоятельствах может возникнуть внезапно в виде тяжелого, драматического, даже рокового приступа аддисоновой болезни.

Цитотоксическим действием на надпочечники обладают инсектицидный препарат ДДТ и его производные (3, 25, 31); при продолжительном применении они вызывают тяжелые необратимые дистрофические поражения всех зон коры. В последнее время пытаются вводить соединения этой группы в терапию карциномы и двусторонней гиперплазии коры надпочечников, но наблюдения в этом отношении еще весьма ограничены. Выборочное ингибирующее действие на синтез кортикостероидов на определенных его этапах наблюдается у а м ф е н о н а и его производных, из которых метопирон уже применяется в диагностике, в более ограниченных масштабах, в лечении гипофизо-надпочечниковых наруше-

ний (например, вторичного гиперальдостеронизма). Торможения кортикостероидной секреции добиваются средствами, угнетающими синтез холестерола (трипаранол), при помощи диаминохалконов, нафтал-пиридоновых производных и пр. (1, 32). На самом деле испытание лечебных качеств большинства этих соединений находится в стадии опыта, другие применяются в умеренных дозах в течение непродолжительного времени (метопирон), а в отношении третьих, например, применяемого при лечении трипаносомоза германина, доказанное экспериментальным путем цитотоксическое действие на кору надпочечников не изучено у человека. Можно ожидать, что более широкое применение в будущем таких препаратов поставит на повестку дня вопрос о лекарственном гипокортицизме, как это уже получалось с тиреостатиками.

Известно, что к частым жалобам больных при приеме успокаивающих нервную систему препаратов или при лечении цитостатическими средствами относятся упадок сил, слабость и быстрая утомляемость. Kyle и сотр. (78) наблюдали даже при лечении больных лейкемией милераном в течение более года сочетание этих симптомов с гиперпигментацией кожи (но не слизистых), отсутствием аппетита, тошнотой, уменьшением веса, т. е. синдром, сильно напоминающий аддисонову болезнь. Однако лабораторными анализами не обнаружено никаких отклонений в функции надпочечников, в связи с чем авторы говорят о псевдогипокортицизме и связывают эти нарушения с непосредственным взаимодействием препарата с сульфгидрильными группами кожи и других органов. Эти наблюдения показывают, насколько осмотрительно нужно относиться к оценке клинических проявлений, обусловленных приемом лекарств, прежде чем связать их с нарушениями эндокринных желез.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ДЕМАСКУЛИНИЗАЦИЯ И ФЕМИНИЗАЦИЯ

Оформление телесной структуры, развитие характерных вторичных половых признаков и поддерживание половой функции у мужчины обеспечивается нормальной продукцией мужских половых гормонов (андрогенов) прежде всего в яичках, и в значительно меньшей степени, в коре надпочечников. Любое воздействие, тормозящее андрогенную продукцию в организме зрелого мужчины, приводит к постепенной потере этих характерных качеств, т. е. к явлениям демаскулининизации. Наиболее типично она проявляется при прямом поражении половых желез (травма, лучевое воздействие, воспалительный процесс) или при угнетении их гонадотропной стимуляции вследствие поражения аденогипофиза (вторичный гипогонадизм при гипопитуитаризме). Демаскулинизация иногда имеет и некоторые черты феминизации, т. е. оформляются и известные женские особенности организма, обусловленные относительным преобладанием эстрогенной секреции коры надпочечников, которая, однако, является минимальной и не может вызвать более типичных изменений. Явления феминизации выступают на передний план, если существует увеличенное поступление в организм эстрогенов либо из продуцирующей такие субстанции опухоли, либо вследствие введения их извне. Современная терапия все чаще предлагает такие возможности.

Эстрогены оказались эффективным лечебным средством для торможения и даже обратного развития карциномы предстательной железы с метастазами или без них. Результаты удается получить при применении больших доз таких гормонов непрерывно, в течение ряда лет, а это, наряду с влиянием на неопластический процесс, неизбежно приводит к проявлению их естественного биологического действия в мужском организме. Большие дозы эстрогенов применяют для торможения гипофизарной секреции и прекращения роста у индивидов с быстрым и интенсивным вырастанием (потенциальные будущие гиганты), обусловленным гиперсекрецией соматотропного гормона, у больных акромегалией без доказанного деструктивного процесса в области гипофиза, при инфаркте миокарда (83), а также и у мужчин и юношей с порочными или агрессивно-преступными сексуальными проявлениями (46). Изменения наступают и в организме мужчин, имеющих контакт с соответствующими соединениями при промышленном производстве эстрогенных препаратов.

Эстрогенные гормоны содержатся в небольших количествах в некоторых готовых препаратах, назначаемых для тонизирования кровообращения и в гериатрических целях, но эстрогенное действие могут оказать и лечебные средства, не обладающие химической структорой естественных гормонов. Известны многие естественные и синтетические соединения, не обладающие стероидной структурой (напр., производные стильбена), которые оказывают подобное эстрогенам действие на организм, иногда даже в более сильной степени по сравнению с естественными гормонами; такие соединения применяют в лечебной практике наряду с феноловыми стероидами для получения эстрогенного эффекта. Кроме того, экспериментальным путем доказано, что ряд лекарств вызывает соответствующие изменения у подопытных животных, например, йохимбин и кантариды, некоторые препараты наперстянки и дигиталоиды (в частности, сцилла); эстрогенные свойства приписывают высоким дозам вит. D и лецитину (46). В самом деле, малая эстрогенная мощность этих препаратов трудно может вызвать демаскулинизацию при нормальных яичках, но если существуют условия для их гипофункции, например, при наличии поражений печени и у стариков, то можно ожидать некоторого феминизирующего эффекта. Уменьшение потенции (по всей вероятности, механизм действия иной, чем при эстрогенах) наблюдалось при лечении прелудином, хлорпромазином и гванетидиновыми препаратами (103, 107).

Патогенез изменений в мужском организме при применении эстрогенов определяется двумя основными моментами. Прежде всего высокая концентрация эстрогенов в крови тормозит продукцию ГТГ гипофизом, что обусловливает функциональный покой яичек, постепенно вызывает их атрофию и прекращение гормональной секреции с явлениями демаскулинизации (гормональная кастрация). Если параллельно с эстрогенами принимать гипофизарные экстракты или хорионные гонадотропины, андрогенная секреция яичек не нарушается. С другой стороны, эстрогены оказывают и свое специфическое действие на организм, влияя непосредственно на соответствующие ткани и вызывая явления феминизации. Возможно, что большие концентрации эстрогенов оказывают и некоторый непосредственный эффект на состояние ткани яичек (76).

Патоморфологически у индивидов, в течение долгого времени получавших большие дозы эстрогенов, обнаруживают дегенерацию зароды-

шевого эпителия с прекращением сперматогенеза, атрофию канальцев с липоидной инфильтрацией. Этот процесс заканчивается исчезновением клеток Лейдига, фиброзом и сморщиванием яичек с утолщением tunica prорria (46). Развитие этих изменений сравнительно медленное. Даже при применении очень больших доз в течение месяцев наступившие изменения все еще обратимы, но если лечение продлится несколько лет, то поражения остаются навсегда (67).

Клиническая картина лекарственной демаскулинизации характеризуется потерей полового влечения, ослабеванием эректильной способности до полной импотенции, уменьшением количества спермы и сперматозоидов до аспермии; размеры половых органов (яичек и полового члена) уменьшаются, голос теряет мужской тембр, оволосение лица (борода, усы) и тела (в частности, ниже пупка и на груди) теряет густоту и исчезает. Это само по себе вносит элемент феминизации в отношении наружности больного; кроме того увеличивается накопление жира в области таза, в нижней части живота и на бедрах. Молочные железы увеличиваются до оформления выраженной гинекомастии с интенсивной пигментацией сосков и околососковых кружков. Иногда больные жалуются на напряженность, повышенную чувствительность и болезненность при прикосновении к груди. При интенсивном эстрогенном лечении наблюдается задержка жидкостей до выраженных отеков на конечностях, а иногда — диспептические явления с отсутствием аппетита, тяжестью в животе, тошнотой и рвотой, по всей вероятности, в связи с перегрузкой функции печени.

В зависимости от размера эстрогенного влияния и реактивности индивида все эти явления могут быть выражены слабее или ярче, или же могут быть налицо лишь некоторые из них. Достигнув той или иной степени развития, изменения в организме обычно остаются постоянными несмотря на продолжение лечения теми же дозами. После прекращения эстрогенного лечения часть симптомов, в частности признаки феминизации, ослабевают и сходят на нет в течение нескольких месяцев, но возможность восстановления функции яичек зависит от срока ее ингибиции.

Постановка диагноза лекарственной демаскулинизации может оказаться затруднительной лишь в том случае, если неизвестно о применении препаратов, содержащих эстрогенные вещества или соединения, которые могут иметь эстрогенное действие. В остальных же случаях этих явлений ожидают и их принимают в качестве неизбежного побочного действия при желанном лечебном воздействии, чаще всего имеющем жизненно важное значение. Поэтому они не подлежат лечению и можно иметь в виду лишь известное смягчение некоторых явлений, например, в отношении задержки жидкостей — путем ограничения соли в пище или при помощи диуретиков, в отношении демаскулинизирующего действия, если это не противопоказано, — путем добавления андрогенов (например, при лечении соматотропного гиперпитуитаризма). В тех случаях, когда соединения, обладающие эстрогенным действием, не имеют существенного значения для лечения больного (например, в гериатрических комбинациях), целесообразно прекратить их дальнейшее применение.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ГИНЕКОМАСТИЯ И ГАЛАКТОРЕЯ

Гинекомастия (иногда с галакторееей) может развиваться не только в качестве элемента феминизации в связи с эстрогенным действием на мужской организм, но и по другому механизму — при применении лекарств, действующих на центральную нервную систему. Такие лекарства могут вызвать галакторею и у женщин с нарушениями менструального цикла или без них. Следовательно, в основных своих проявлениях, связанных с состоянием молочных желез, этот синдром отличается от последствий эстрогенизации, что оправдывает его самостоятельное рассмотрение: он может наступить у обоих полов под действием других соединений с отличающимся от эстрогенов патогенетическим механизмом и имеет свой прототип в натуральной человеческой патологии.

Гинекомастия и галакторея наблюдаются в последнее время относительно чаще в связи с все более широким и продолжительным приемом *резерпиновых* (45, 48, 106) и *фенотиазиновых препаратов* (55, 68, 77, 84, 107, 110, 123), а в особенности при комбировании этих двух групп медикаментов (86,110). По-видимому, этот эффект сильнее при применении фенотиазиновых препаратов, должно быть, по причине более частого приема больших доз, например, у психически больных, у которых для получения лечебного эффекта нужно добиться значительной концентрации вещества в организме. Тем не менее не наблюдается полного параллелизма между дозой и появлением синдрома, поскольку галакторея может появиться и после приема сравнительно небольших количеств препарата, в частности у больных, у которых имеются другие отклонения в организме, благоприятствующие наступлению нейро-гуморального нарушения. У больных уремией Rabinowitz и Friedman наблюдали появление молочной секреции после приема малых доз фенотиазиновых препаратов (например, 12 мг в сутки перфеназина). Среди 200 психически больных Sulman и Winnik, леченных от 75 до 300 мг ларгактила в сутки, наблюдалась устойчивая или преходящая галакторея у 25 женщин после двухнедельного лечения, а при применении более высоких доз (350 — 400 мг хлорпромазина в сутки — 107) молочная секреция появлялась уже спустя первые 10 дней. Так как при психических заболеваниях может наступить и спонтанная галакторея, роль медикамента доказывают характерной динамикой процесса: молочная секреция прекращается с прекращением лечения и закономерно появляется вновь с возобновлением приема лекарства, обычно на этот раз в более короткий срок от начала лечения (84).

Лактогенный эффект резерпина был установлен у подопытных животных и наблюдался также у больных тяжелой гипертонией или с психическими нарушениями, которых лечили долго относительно большими дозами (45, 48, 106). В отличие от хлорпромазина, этот эффект наблюдали обычно после нескольких месяцев резерпинового лечения. В некоторых случаях нарушение наступало при одновременном лечении резерпином и фенотиазиновыми препаратами, так что, по всей вероятности, оно было обусловленно их суммарным действием. Гинекомастия наблюдалась в единичных случаях после продолжительного лечения милераном (78), изониазидом и другими лекарствами (49, 99), но, по всей вероятности, патогенез и здесь неодинаковый, и, быть может, некоторую

роль играют и нарушения, связанные с основным патологическим процессом.

Чтобы понять патогенез синдрома, следует иметь в виду, что одним из аденогипофизарных гормонов, секреция которого ингибируется гуморальным путем гипоталамусом, является пролактин. Фенотиазиновые препараты и резерпин, в свою очередь, воздействуя на центральную нервную систему, могут при некоторых условиях снять этот ингибирующий эффект, что освободило бы секрецию пролактина аденогипофизом и привело бы к появлению галактореи. На расстроенную функцию гипоталамуса под влиянием этих медикаментов указывают и другие обнаруженные отклонения в эндокринной системе (92, 117), несмотря на то, что результаты проведенных до настоящего времени исследований довольно противоречивы и трудно поддаются интерпретации в определенном патофизиологическом аспекте. Так, например, в некоторых случаях обнаруживали уменьшение эстрогенной секреции при сниженном (110), нормальном или увеличенном количестве фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) (107, 123). В отдельных случаях секреция ГТГ в пять раз превышала исходный уровень (123). Экскреция 17-кетостероидов была нормальной или временно пониженной (77, 123), у мужчин даже сильно пониженной в конце лечения (107), в то время как у опытных животных обнаруживали легкую или значительную стимуляцию секреции АКТГ и кортикостероидов (34, 41, 58). Объясняют разнородные отклонения в аденогипофизарной функции частичной лекарственной блокадой гипоталамуса (123) или различными функциональными взаимоотношениями с мезанцефальными и вышестоящими структурами мозга (34). В качестве непосредственной причины нарушения функции гипоталамуса считают блокаду действия или связывания серотонина с невроганглийными клетками (110).

При небольшом числе проведенных до настоящего времени вскрытий женщин с вызванной фенотиазиновыми препаратами галактореей не обнаружено ни макроскопических или гистологических изменений в эндокринных железах, ни морфологически уловимых поражений гипоталамуса (92).

Клинически у мужчины синдром выражается легкой или умеренной, обычно двусторонней гинекомастией, иногда с выделением (самопроизвольным или при выжимании) небольшого количества подобного молозиву секрета; в некоторых случаях отмечается вместе с тем и угнетение либидо. У женщины галакторея начинается незначительными изменениями в величине и консистенции молочных желез, иногда с чувством напряженности и слабой болезненности. Вначале секрет можно получить после выжимания, а позже и самопроизвольно; количество может быть весьма различным — от совсем скудного до довольно обильного, с макроскопическими и химическими качествами молока и молозива. В некоторых случаях галакторея бывает односторонней. Описаны как продолжительная непрерывная молочная секреция, так и перемежающаяся, независящая от менструального цикла или же появляющаяся в течение недели, предшествовавшей менструации. Обычно галакторея прекращается через 2 –3 недели после прекращения лечения, а иногда спустя несколько месяцев (108), чтобы появиться вновь после возобновления лечения (84).

В части случаев (до 62%—108) галакторея сопровождается аменореей (45, 77), чем напоминает синдром Argonz—Del Castillo (11), но без характерного для него понижения уровня ФСГ. Сходство между этими синдромами соответствует представлению о гипоталамическом происхождении нарушений в обоих случаях. При хлорпромазиновой аменорее наблюдается гипоэстрогенная колпоцитограмма, но гистологически нормальный эндометрий. После прекращения приема лекарства, иногда даже лишь после понижения дозы, нормальный менструальный цикл восстанавливается (73).

Синдром лекарственной гинекомастии и галактореи вызывает в основном теоретический интерес; особого значения для больных он не имеет, если исключить неудобства более обильной молочной секреции и, в случае их наличия, менструальных нарушений. Это следует знать, чтобы не приписать его симптомы другому процессу в эндокринной системе. Единственным эффективным средством его устранения является уменьшение или прекращение лечения. При более сильном напряжении или болезненности в грудных железах можно попробовать местное применение мази с андрогенными гормонами.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ВИРИЛИЗАЦИЯ

Вирилизация, или маскулинизация, представляет собой появление изменений у женщин или ребенка, характерных для мужского организма. Такие проявления могут наступить при применении препаратов естественного мужского полового гормона или синтетических препаратов близкой к нему химической структуры, например, анаболических стероидов (14).

Андрогенные препараты широко применяются в гинекологической практике при определенных менструальных нарушениях (в частности, при некоторых меноррагиях), для угнетения климактерического синдрома, при лечении мастопатий и пр. Их чудодейственный эффект при лечении карциномы грудной железы, в том числе и в отношении ее метастазов, привел к их систематическому применению и с профилактической целью в лечебном комплексе даже при сравнительно ранних и операбильных случаях. Не менее ценным в этом отношении является и действие анаболических стероидов, которые, обладая более слабым вирилизирующим действием, постепенно вытесняют их из онкологической практики.

Анаболические стероиды, благодаря своему выраженному действию главным образом на белковый синтез, быстро нашли широкое применение в практике лечения самых различных заболеваний — кахектических состояний, остеопороза, отсутствия аппетита и пр., а у детей — в качестве средства стимуляции роста при его отставании. Несмотря на то, что синтез этих препаратов был продиктован стремлением создать анаболические средства, свободные от вирилизирующего эффекта, он тем не менее проявляется обычно при более продолжительном и интенсивном их применении.

Вирилизирующее действие тестостероновых препаратов проявляется обычно при дозах свыше 200 мг в месяц, но в этом отношении существуют

значительные индивидуальные различия; у некоторых женщин некоторые вирилизирующие признаки отмечаются уже при приеме 30 мг в неделю, а у других даже значительно более высокие дозы не вызывают особых изменений. Значение имеет и состояние женщины во время лечения — после кастрации и у пожилых женщин вирилизирующий эффект наступает легче и быстрее. Несомненную роль играют и некоторые предпосылки, связанные с конституцией; особенности телосложения, интенсивность оволосения до лечения и пр. Нельзя упускать из виду, что характер вирилизации определяется различной чувствительностью отдельных тканей и органов к андрогенному действию (76).

Вирилизирующий эффект имеет особое значение в детском возрасте в отношении обоих полов. Оно может вызвать нежелательные изменения в развитии и наружности детей даже при сравнительно невысоких дозах стероидных препаратов. Для препарата Dianabol предельной дозой, свободной от вирилизирующего действия, считают 0,1—0,2 мг/кг веса (128).

Патогенез изменений в организме под влиянием препаратов, обладающих андрогенными качествами, связан с непосредственным действием стероидов на чувствительные к ним структуры тела: в первую очередь, фолликулы волос, кожу и слизистые (в частности, ларинкса и влагалища). Ингибирование собственной гонадотропной функции с опосредствованным влиянием на половые железы остается на заднем плане, а у значительной части больных (например, после прекращения яичниковой функции) вообще не принимается во внимание.

Клинически синдром отличается увеличением волосатости всего тела и в особенности на определенных участках — на верхней губе, подбородке, щеках, гениталиях и животе, иногда и на груди. Оволосение темени, напротив, может уменьшиться. Вначале стимулируется рост волос вообще, причем постепенно изменяется их характер: они становятся более толстыми, плотными, жесткими и темными. Вместе с тем кожа огрубевает, становится более жирной, появляются фолликулиты, угри, в особенности на спине. Изменяется тембр голоса; он становится хриплым, более низким, грубоватым. Иногда изменения голоса предшествуют усиленному гипертрихозу. Обычно увеличиватся и вес тела; при очень продолжительном лечении огрубевает и скелет, а объем мускулатуры увеличивается. Иногда наблюдаются отеки, главным образом на нижних конечностях. У девушек и молодых женщин может наступить увеличение клитора; если яичники сохранились, то может оказаться нарушенным менструальный цикл или измениться характер кровотечения; эндометрий постепенно атрофируется. Наблюдается также известная эротизация, иногда связанная с тягостными ощущениями. Вообще, как правило, наступает некоторая психическая перестройка, происхождение которой весьма сложное и не может быть сведено лишь к действию андрогенных гормонов; значение имеет и беспокойство в связи с основным заболеванием, а также и сознание о наступивших сдвигах в организме. У детей вирилизирующий эффект сочетается с первоначальным стимулированием роста, но в дальнейшем возможно и преждевременное прекращение его в связи с ускоренным созреванием и закрытием эпифизарных щелей. Андрогенное лечение беременных может вызвать псевдогермафродитные изменения у плода (5). Все это требует применения андрогенных гормонов, как и анаболических стероидов, лишь при строгих показаниях и под кон-

тролем, а у детей — в возможно минимальной дозе и с периодическими интервалами в курсе лечения.

Наступившую вирилизацию нельзя устранить путем применения противодействующих андрогенам средств. Если состояние больного позволяет, то нужно уменьшить дозу или прекратить лечение, после чего изменения в организме постепенно ослабевают и сходят на нет; но они могут и сохраниться, хотя и в более слабой форме, в течение ряда месяцев и лет. Вот почему большое значение имеет вопрос о профилактике, которая, в свою очередь, связана с абсолютностью или относительностью показаний, а также и с дозой и ритмом лечения.

ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ЛЕКАРСТВАМИ ОТКЛОНЕНИЯ В КАЛЬЦИЕМИИ И ФУНКЦИИ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

Функция околощитовидных желез связана с регуляцией кальциево-фосфорного обмена, который, в свою очередь, имеет отношение к структуре и обмену костной ткани и нервно-мышечной возбудимости. Пока что неизвестны непосредственные гормональные регуляторы паратиреоидной секреции; она зависит от концентрации ионов кальция в телесных жидкостях, а, может быть, также и от уровня фосфора в крови и активности остеобластов. Вот почему каждый фактор, который в состоянии вызвать отклонения в обмене кальция и фосфора, оказывает то или иное влияние на состояние околощитовидных желез, величина и значение которого зависят не только от силы воздействия, но и от реактивности самих желез и состояния пищеварительной и мочевой систем.

Все еще не обнаружено лекарственных средств, которые непосредственно бы воздействовали на околощитовидные железы, а поэтому неизвестны и обусловленные лекарственными средствами заболевания этих желез. Редко наблюдается гипопаратиреоидизм после применения радиоактивного йода для лечения тиреоидных заболеваний, но это результат неспецифического разрушения эпителиальных телец наряду с уничтожением тиреоидной ткани (65). Паратгормон неудобен для систематического применения в качестве лечебного средства, в связи с чем он не нашел практического применения в клинической практике и, стало быть, не ставится вопрос о возможности ятрогенного гиперпаратиреоидизма. Однако ряд лекарственных средств может взаимодействовать в обмене кальция и фосфора, вызывать изменения в резорбции, в отложении их в костной и других тканях или в выведении их через почки, вызывая таким образом те или иные реакции со стороны околощитовидных желез. По сути дела, это синдромы, в основе которых лежат обусловленные применением лекарств отклонения в кальциемии, редко, и в фосфатемии; изменения паратиреоидной секреции бывают чаще всего компенсаторного характера и направлены на восстановление гомеостаза в организме. В некоторых случаях, однако, эти реакции превышают выгодные для организма границы или вызванные ими изменения в некоторых тканях сочетаются с отклонениями, обусловленными основным патологическим процессом или лекарственным воздействием. Например, при лечении множественной миеломы кортизоновыми препаратами иногда наличный остеопороз ухуд-

шается и увеличивается утеря кальция; стимуляция паратиреоидной секреции не может в этих условиях поправить нарушение, а еще неблагоприятнее сказывается на состоянии скелета. Однако практически клиническое значение имеют не так вторичные изменения паратиреоидной функции, как влияние на организм самого сдвига в обмене кальция.

Лекарства, которые могут вызвать такие отклонения, оказывают влияние на некоторые из основных звеньев обмена кальция; резорбцию в пищеварительной системе, отложение и мобилизацию солей кальция в скелете и выведение их через почки (80).

Резорбция кальция происходит в тонких кишках, главным образом в начальном отделе, и зависит от абсолютного его количества, соотношения его с другими ингредиентами пищи и от реакции кишечного содержимого. Ее угнетает диета, богатая жирами, оксалатами и фосфатами, или же применение подобных соединений (в особенности богатых фосфором фитатов), а также и щелочи. Основным фактором, усиливающим кишечную резорбцию кальция, является вит. D, который оказывает непосредственное влияние на его транспортный механизм и в больших дозах может вызвать тяжелую, даже смертельную интоксикацию (51, 74). Даже некоторые идиопатические гиперкальциемии патогенетически связывают с повышенной чувствительностью организма к физиологическим количествам вит. D. В более полной резорбции кальция играют роль также кислая среда (повышающая растворимость солей кальция), высокое белковое содержание пищи, лактоза и пр. Глюкокортикоиды могут тормозить резорбцию кальция (например D-гипервитаминоз), но могут и увеличить ее, если их применить с успехом при болезнях, связанных с нарушениями желудочно-кишечной функции. В большинстве случаев их наиболее важное влияние на обмен кальция отражает их эффект на костную ткань, где угнетение синтеза ее белковой основы приводит к уменьшению отложения и увеличению выведения из организма кальция и фосфора. После продолжительного лечения наряду с остеопорозом может наступить и нормо- или гипокальциемическая тетания (72, 74).

Половые гормоны иногда вызывают изменения обмена кальция в зависимости от предшествовавшего состояния скелета и влияния, которое они оказывают на него. Особенно выраженным это действие является при лечении соответствующими стероидными препаратами (естественными или синтетическими) метастазов рака молочной железы или предстательной железы в скелете; в значительной мере оно отражает гормональную зависимость раковой ткани и возможность лечебного влияния на нее. Воздействие на костные метастазы увеличивает мобилизацию кальция, вызывает гиперкальциурию, а при превышении возможностей почечного клиренса обусловливает повышение кальциемии.

Одновременное поражение канальцевой функции почек гиперкальциемией обычно еще больше увеличивает задержку кальция. Это момент, который ухудшает развитие любой гиперкальциемии, вне зависимости от ее происхождения. Однако отделительная система может быть и первичным местом лекарственного поражения. Так, после продолжительного применения мочегонных средств наблюдали понижение кальциемии (71, 131). После применения сульфаниламидов (в особенности у индивидов с повышенной к их действию чувствительностью) могут наступить такие изменения в канальцевой функции, которые нарушат нормальный

почечный ацидогенез и приведут к гиперкальциурии, почечнокаменной болезни, вторичным отклонениям в костном обмене и в функции околощитовидных желез.

Своеобразный синдром развивается после продолжительного лечения молочной диетой и щелочами язвенно больных (синдром Бернетта — 30), при котором наступают нарушения почечной функции с гипостенурией и задержкой азота, гиперкальциемией без гиперкальциурии и гипофосфатемии, отложением солей кальция в различных тканях — главным образом в конъюнктиве и роговице (12). Обусловленность этих изменений лечебным комплексом доказывается улучшением состояния пациента после прекращения лечения и назначением диеты с низким содержанием кальция.

Стало быть, обусловленные лекарственным средством отклонения в обмене кальция реже выражаются в понижении кальциемии и гораздо чаще — в ее повышении. Эти изменения вызывают компенсаторные реакции прежде всего со стороны околощитовидных желез. Если вызванная лекарством гипокальциемия окажется компенсированной повышенной секрецией паратгормона (путем мобилизации кальция из костей или усилением резорбции в кишечнике при достаточном поступлении кальция), то нарушение не будет иметь никаких *клинических признаков.* В противном случае наблюдаются приступы тетании, которые не составляют особой терапевтической проблемы. По существу более опасны лекарственные гиперкальциемии, поскольку компенсаторные возможности в этом случае оказываются недостаточными. Порог максимальной канальцевой резорбции кальция можно легко превысить, в особенности при наличии поражений почек, в результате чего наступит тяжелая, даже жизнеугрожающая картина острой перегрузки кальцием. Гиперкальциемия угнетает паратиреоидную активность, что приводит к уменьшению экскреции фосфора и повышению фосфатемии (важный дифференциально-диагностический признак в отношении первичного гиперпаратиреоидизма). При стремительном повышении кальциемии, например, при тяжелой интоксикации вит. D, развивается относительно бурная картина с проявлениями со стороны почек (полиурия, гипостенурия, альбуминурия), нервной системы (упадок сил, быстрая утомляемость, апатия, сонливость, кома), желудочно-кишечной системы (отсутствие аппетита, сухость в горле, полидипсия, тошнота, рвота, упорный запор) и сердечно-сосудистой системы (тахикардия, склонность к коллапсу). Смерть наступает в результате углубления нарушения электролитного равновесия; критической концентрацией кальция в крови считают 17—18 мг %. При хроническом лекарственном воздействии эти симптомы выражены слабее и более затяжным характером, причем на передний план выступают симптомы со стороны желудочно-кишечной системы и почек (51).

Диагноз отклонения в кальциемии, обусловленной лекарственными средствами, не всегда легко поставить. При наличии иных благоприятствующих моментов (диетические факторы, сопутствующие болезни, повышенная чувствительность организма) нарушение может наступить при приеме сравнительно небольших количеств лекарств, которые трудно можно счесть его причиной. Вот почему, имея в виду такую возможность, нужно воспользоваться всеми средствами для выяснения природы нарушения в обмене кальция и исключения других причин его наступления. Важ-

ными для постановки диагноза являются результаты пробного лечения большими дозами кортизона: одно или два вливания по 200 мг гидрокортизона в 1000 мл раствора глюкозы в течение суток могут резко снизить концентрацию кальция в плазме при интоксикации вит. D. Убедительные данные получаются в результате исследования радиоактивным кальцием или стронцием; они позволяют определить скорость обмена кальция в костях и таким образом отдифференцировать гиперпаратиреоидную гиперкальциемию от лекарственной и других. В любом случае до выяснения причин нарушения следует прекратить прием лекарств, которые могли бы иметь отношение к обмену кальция вне зависимости от их дозировки.

Лечение медикаментозных гипокальциемий с тетаническими проявлениями заключается в назначении кальция per os или парентерально. При гиперкальциемии прекращение применения лекарств нужно сочетать с приемом средств, уменьшающих резорбцию кальция и фосфора в кишечнике (подходящая диета, фитат, соли алюминия), кортизоновыми препаратами, обильным приемом жидкостей, возможно внутривенное введение цитратного раствора (2,5%, 250 мл) для связывания кальция в дифундирующей форме, которая легко может быть выведена из организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Андреев, Д.* Съвременни проблеми на ендокринологията. С., БАН, 1964, 211.— 2. *Егорова, Л. И.* Лечение глюкокортикоидами и АКТГ. М., Медгиз, М., 1965.— 3. *Зак, К. П. и Н. П. Маевская. Пробл. эндокр. гармонот.*, 10, 1964, 2, 77.— 4. *Зарубина, Н. А. Пробл. эндокр., гормон.оп.*, 11, 1965, 2, 106.— 5. *Коларов, П. и С. Докумов.* Съвременни проблеми на ендокринологията. С., БАН, 1964, 153.— 6. *Колли, Е. А. Совр. вопр., эндокринол.*, 2, 1963, 50.— 7. *Ларина, М. А. Пробл. эндокр. гормонот.*, 8, 1962, 2, 26.— 8. *Мясников, А. Л.* (ред.). Применение стероидных гормонов в клинике внутренних болезней. М., Медгиз, 1962.— 9. *Новикова, Е. П. Пробл. эндокр. гормонот.*, 9, 1963, 3, 31.— 10. *Пенчев, И. и др.* Хормони и хормонотерапия. С., Мед. и физкул. 1957.— 11. *Попов, А. Съвр. мед.*, 2, 1963, 57.— 12. *Попов, А.* Във: Болести на бъбреците. Ред. Г. Маждраков и Н. Попов. С., Мед. и физк., 1963, 283.— 13. *Попов, А. и Г. Папазов.* Съвременни проблеми на ендокринологията. С., БАН, 1964, 109.— 14. *Томов, Л. и М. Орбецов. Вътр. болести*, 5, 1966, 277.— 15. *Хавин, И. Б. и О. В. Николаев.* Болезни щитовидной железы. М., Медгиз, 1961, — 16. *Цанев, А. и Г. Дашев. Научни трудове на ИСУЛ.* IX, 1962, 3, 55. - 17. *Цукерштейн, О. Е. Пробл. эндокр. гормонот.*, 6, 1960, 1, 115. — 18. *Шульцев, Г. П. Пробл. эндокр. гормонот.*, 12, 1966, 6, 3. — 19. *Albeaux-Fernet, M. et al.* (ed). *L'année endocrinologique* (Paris), 17, 1965, 83. — 20. *Alexander, N. M. J. biol. chem.*, 234, 1959, 148.

21. *Andersen, T. W. Acta. med. scand.*, 104, 1940, 589. — *Anderson, G. S. a. T. Bird. Lancet*, ii, 742. — 23. *Astwood, E. B.* Clinical endocrinology. New York—London, 1960, 198. — 24. *Bansi, H. W.* Handbuch der inn. Medizin Bedizin. Springer Verl., 1957. VII, 1, 456. — 25. *Bar-Hay, J. Pediatrics*, 33, 1964, 239. — 26. *Barker, M. H. JAMA*, 106, 1936, 762. — 27. *Becker, K. L. JAMA*, 190, 1967, 416. — 28. *Begg, T. B. Lancet, i.* 1963, 1380. — 29. *Benedek, T. G. J. clin. Endocr.*, 22, 1962, 959. — 30. *Bernhardt, H.* Klinik der Gegenwart. Wien, Urbans & Schwarzenberg, 1956. B. III, 569. — 31. *Bledsoe, T. J. clin. Endocr.*, 24, 1964, 1303. — 32. *Bledsoe, T. J. clin Endocr.*, 24, 1964, 740. — 33. *Blodgett, F. M. New Engl. J Med.*, 254, 1956, 636.— 34. *Bohus, B. Endocrinologie*, 46, 1964, 3/4, 126. — 35. *Braverman, L. E. J. clin. Invest.*, 42, 1963, 1216. — 36. *Brown, J.* Clinical uses of adrenal sterides. New York—Toronto—London, Ed. J. Brown a. C. M. Pearson, 1962, 398. — 37. *Brown, J. Metabolism*, 5, 1956, 813. — 38. *Bull, G. M. Lancet, i.* 1950, 851. — 39. *Burnet, C. H. Ar. int. med.*, 107, 1961, 2. — 40. *Burrows, B. Ann. int. Med.*, 52, 1960, 858.

41. *Carraro, A.* Proc. II intern. Congr. Endocr., London, 1964, 617. — 42. *Clode, W.* Transact of the IVth intern. goitre conf., London, 1960, N. Y.—Oxford, Pergamon Press, 1961, 65. — 43. *Cruchaud, S. Lancet,* ii, 1955, 906. — 44. *Danowski, T. S.* Clinical endocrinology. Baltimore, 1962, I, 65. — 45. *Deschaite, G. Ann. Médico-Psychol.,* 2, 1957, 417. — 46. *Diczfalusy, E.* Oestrogene beim Menschen, Springer Verl., 1961. — 47. *Dunn, J. T. a. New Engl., J. Med.,* 271, 1964, 1037. — 48. *Durlach, J. Presse méd.,* 65, 1957, 2060. — 49. *Durlach, J. et M. Cachin. Bull. Mém. Soc. méd. Hôp. Paris,* 73, 1957, 201. — 50. *Einhorn, J. J. clin. Endocr.,* 26, 1966, 33. — 51. *Fanconi, G. Schw. med. Wschr.,* 85, 1955, 1253. — 52. *Forscham, P. H.* Textbook of Endocrinology. Philadelphia—London, Ed. R. H. Williams, 1962, 282. — 53. *Foulger. M. P. H. JAMA,* 122, 1943, 1072. — 54. *Frey, H. Acta endocr.,* 47, 1964, 105. — 55. *Gäde, E. B. Nervenarzt,* 26, 1955, 49. — 56. *Galina, M. P., A. Einhorn. New. Engl. J. Med.,* 267, 1962, 1124. — 57. *Galton, V. A. Endocrinology,* 64, 1959, 835. — 58. *Ganong, W. F.* Proc. II intern. Congr. Endocr., London, 1964, 624. — 59. *Goodwin, J. F., H. Miller, a. E. J. Wayne. Lancet,* ii, 1949, 1211. — 60. *Green. M. Brit. Med. J.,* 1, 1964, 1005.

61. *Greer, M. A.* Thyroid gland. London, Ed. R. Pitt-Rivers a. W. R. Trotter, 1964, 1, 357. — 62. *Halmi, N. S. Endocrinology,* 55, 1954, 613. — 63. *Harrera, E. Proc.* Vth intern. thyroid. conf., Rome. New York—London, Acad. Press, 1965, 259. — 64. *Harrison, M. T. Lancet,* i, 1963, 1238. — 65. *Hélou, A. Ann. d'endocrinol.,* 25, 1964, 238. — 66. *Hershman, J. M. J. clin. Endocr.,* 24, 1964, 173. — 67. *Hohlweg, G. Dtsch. Gesundheitswesen,* 11, 1956, 245. — 68. *Hooper, J. H. JAMA,* 178, 1961, 506. — 69. *Howward, J. E. JAMA,* 170, 1959, 952. — 70. *Hunton, R. B. Lancet,* ii, 1965, 449. — 71. *Jahrmärker, H. Klin. Wschr.,* 38, 1960, 351. — 72. *Jesserer, H. Klin. Wschr.,* 37, 1959, 285. — 73. *Johnson, H. W. Am. J. Obst. Cynec.,* 80, 1960, 124. — 74. *Kleinbaum, H. Dtcsh. Gesundheitswesen,* 17, 1962, 35. — 75. *Kriss, J. P. JAMA,* 157, 1955, 117. — 76. *Kuemmerle, H. P. u. a.* (Herausgeb.). Klinik und Therapie der Nebenwirkungen. Stuttgart, G. Thieme Velr., 1960. — 77. *Kulszar, S. Presse méd.,* 65, 1957, 1288. — 78. *Kyle, R. A. Blood,* 18, 1961, 497. — 79. *Linsk, J. A. J. clin. Endocr.,* 17, 1957, 416. — 80. *Losse, H.* Erkrankungen durch Arzneimittel. Herausg. R. Heintz. Stuttgart, G. Thieme Verl. 1966, 348.

81. *Lüllmann, H. Dtsch. med. Wschr.,* 87, 1962, 30. — 82. *MacGregor, A. Lancet.,* ii, 1954, 931. — 83. *Marmorston, J. JAMA,* 174, 1960, 241. — 84. *Marschall, W. K. Lancet,* i, 1965, 162. — 85. *Meyberry, W. S.* Transact. of the IVth intern. goitre conf., London, 1960, N. Y.—Oxf.—L.—P., Pergamon Press, 1961, 42. — 86. *Meites, J. Proc. Soc. exp. Biol. Med.,* 96, 1957, 728. — 87. *Michael, M. JAMA,* 185, 1963, 280. — 88. *Milcu, S.* Le goitre endémique, Organisation mondiale de la santé, Genève, 1962, 289. — 89. *Milne, K. Endocrinology,* 71, 1962, 580. — 90. *Morgans, M. E. Lancet,* ii, 1955, 164. — 91. *Morgans, M. E. Lancet,* ii, 1959, 374. — 92. *Moyer, J. H. Arch. Int. Med.,* 95, 1955, 202. — 93. *Murdoch, J. McC. Brit. Med. J.,* 1, 1958, 84. — 94. *Nagataki, S. Endocrinology,* 74, 1964, 731. — 95. *Nagataki, S.* Proc. of the Vth intern. thyroid conf. New York—London, Acad. Press, 1965, 249. — 96. *Newman, S.* Diseases of Medical Progress, Springfield—Illinois, USA, Ed. R. H. Moser. II ed., 1964, 190. — 97. *O' Gorman, P. J. clin. Endocr,* 24, 1964, 1072. — 98. *Oppenh imer, J. Amer. J. Med.,* 30, 1961, 281. — 99. *Otto, H. Zschr. ges Inn. Med.,* 13, 1958, 433. — 100. *Owen, J. A.* Clinical Pharmacology. Oxford—London etc. Pergamon Press., 1966, 311.

101. *Parfitt, A. M. J. clin. Endocr.,* 24, 1964, 56. — 102. *Paris, J. J. clin. Endocr.,* 20, 1960, 57. — 103. *Pfeiffer, E. F.* Erkrankungen durch Arzneimittel. Herausg. R. Heintz. Stuttgart, G. Thieme Verl., 1966, 313. — 104. *Pittman, J. A. J. clin. Endocr.,* 22, 1962, 100. — 105. *Pitt-Rivers, R. Endocrinology,* 63, 1958, 699. — 106. *Platt, R. Lancet,* i, 1956, 401. — 107. *Polishuk, W. Z. J. clin. Endocr.,* 16, 1956, 292. — 108. *Py, O. Presse méd.,* 68, 1960, 765. — 109. *Raben, M. S. J. clin. Endocr.,* 13, 1953, 469. — 110. *Rabinowitz, P. J. clin. Endocr.,* 21, 1961, 1489. — 111. *Richards, J. B. Endocrinology,* 65, 1959, 198. — 112. *Rimington, C.* Transact, of the IVth intern. goitre conf. London, 1960, N. Y.—Oxford —Paris, Pergamon Press, 1961, 47.—113. *Robey, J. S. New Engl. J. Med.* 255, 1956, 955. — 114. *Roche, J. et S. Lissitzky.* Le goitre endémique. Organisation mondiale de la santé. Genève, 1962, 363. — 115. *Roche, M. J. clin. Endocr.,* 16, 1956, 831. — 116. *Schattenfroh, C. Der Chirurg,* 38, 1967, 271. — 117. *Schreiber, V.* Hypothalamo-hypophysial system. Prague, 1963. — 118. *Skanse, B. N. J. clin. Endocr.,* 8, 1948, 532. — 119. *Slocumb, C. H.* Clinical uses of adrenal steroids. Wew York—Toronto—London, ed. J. Brown a. C. H. Paerson, 1962, 30. — 120. *Spenser, J. A. Gastroenterol.,* 42, 1962, 113.

121. *Stadler, L. Aerztl. Wschr.*, 6, 1951, 222. -- 122. *Stur, O. Münch. med. Wschr.*, 153,
1961, 471 — 123. *Sulman, I G Lancet*, i, 1956, 161. — 124. *Taunton, O. D. J. clin.*
Endocr., 24, 1964, 934. - 125. *Van-Arsdel, P. P. Amer. J. Physiol*, 186, 1956, 440. -
126. *Vellmann, G. Hautarzt*, 7, 1956, 224. — 127. *Wanderlaan, W.* P. Clinical endocrino-
logy. New York - London, ed. E. B. Astwood, 1960, 193. - 128. *Werner, Mschr. Kinder-*
heilk, 109, 1961, 26. — 129. *Williams, R. S. Lancet*, i, 1959, 698. — 130. *Woeber,*
K A. J. clin. Endocr., 24, 1964, 1163. — 131. *Wolff, H. P. Klin. Wschr.*, 761., 1954. —
132. *Wolff, J. Endocrinology*, 45, 1949, 504.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

Обменные процессы в организме представляют собой цепь реакций синтеза и расщепления, постоянство которых обеспечивается сложной регулирующей системой. В нормальных условиях эти реакции поддерживают и обеспечивают устойчивое равновесие внутренней среды организма — так наз. гомеостаз. Благодаря этому равновесию определенные величины различных элементов внутренней среды с небольшими колебаниями находятся в определенных границах. Поддерживание этого равновесия является одним из важнейших отправлений человеческого организма. Без него немыслимо существование жизни вообще. Любое более или менее значительное отклонение величин этих констант отражается неблагоприятно в той или иной степени на функциях и структуре отдельных органов и систем. Эти отклонения редко выражаются в какой-либо ясно уловимой симптоматике и еще реже обусловливают настоящие патологические состояния. Однако, если они просуществовали более длительный период времени или вызвали резкие нарушения равновесия внутренней среды, они могут привести к развитию выраженных картин болезней.

Большая часть лекарственных средств тем или иным образом оказывает влияние на обмен веществ. В большинстве случаев это временные отклонения в том или ином направлении, не приводящие к оформлению патологического симптомокомплекса. Известно, например, что многие лекарства могут повышать или понижать уровень сахара в крови, вызывать развитие метаболитного ацидоза, увеличивать количество липидов крови или угнетать синтез белков. Это нефизиологические отклонения от нормы, не являющиеся, по сути дела, болезнью, но могущие служить «фоном», на котором при наличии некоторого предрасположения оформятся картины истинных патологических состояний. Например, рецидивирующая в результате применения лекарственных средств гипергликемия может вызвать проявления латентного диабета или стойкая медикаментозная гиперлипемия может ускорить и ухудшить развитие атеросклероза или жировой инфильтрации печени. Поскольку общие теоретические проблемы влияния различных лекарственных средств рассмотрены в разделе «Патогенез и морфогенез лекарственных поражений» в начале настоящей монографии, здесь не будем подробно останавливаться на них.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Регуляция углеводного обмена — сложный и многообразный биологический процесс, в котором принимает участие много гормональных факторов, энзимных систем, медиаторных веществ, метаболитных субстанций и т. п. В результате лекарственного воздействия на один или некоторые из этих факторов очень часто наблюдаются отклонения углеводного гомеостаза в том или ином направлении. Развиваются состояния гипергликемии (чаще), а иногда и гипогликемии, не всегда выражающиеся клиническими симптомами, но поддающиеся выявлению путем соответствующих исследований.

Синдром лекарственной гипергликемии является постоянным следствием многих из часто применяемых в терапии лекарственных средств. Обычно она протекает бессимптомно, не замечается больными, быстро проходит (вследствие включения контрарегулирующих гипогликемизирующих систем) и не представляет серьезной практической проблемы. Однако ее значение возрастает в тех случаях, когда уже существует латентное или выраженное нарушение регуляции углеводного обмена, при наличии предиабета или сахарного диабета, когда гипергликемия, хотя и преходящая, ставит повышенные требования к инсуфициентной регулирующей системе и может привести к развитию тяжелых расстройств обменных процессов в целом. Часто повторяющиеся медикаментозные гипергликемии могут активировать латентный диабет или привести к тяжелому расстройству и кетоацидозу метаболитное состояние при уже выраженном сахарном диабете. Они могут оказать неблагоприятное влияние на ход болезни, потребовать изменения метода лечения или особых профилактических мер для предупреждения этих гипергликемий.

Преходящий гипергликемический синдром можно воспроизвести различными лекарственными средствами разными способами. Различные лекарства могут угнетать и понижать функцию β-клеток островков Лангерганса, уменьшать секрецию инсулина, оказывать влияние на некоторые энзимные системы, участвовать в утилизации углеводов, изменять чувствительность некоторых тканей к гипогликемическому эффекту инсулина, увеличивать секрецию некоторых контраинсулярных гормонов и т. д.

Давно известно о гипергликемическом эффекте морфина и большинства его препаратов, таких, как пантопон, героин, фенадон и др. Это действие препаратов морфина можно наблюдать у всех животных видов и у человека. Оно выражается не только значительным повышением уровня сахара крови, но и появлением сахара в моче, а иногда и ацетонемией и ацетонурией (20). Механизм повышения содержания сахара в крови в этом случае является комплексным. Доказано, что морфин стимулирует симпатический нерв, что приводит к выделению адреналина, который, в свою очередь, мобилизует гликоген в печени. После перерезки брюшной ветки симпатического нерва морфиновая гипергликемия незначительна и полностью прекращается после ваготомии (20). Наступление гипергликемии можно предупредить введением эрготамина (6). У собак с денервированной поджелудочной железой гипергликемия гораздо лучше выражена (20). Установлено также, что морфин ингибирует действие глюкозо-6-дегидрогеназы и лактатдегидрогеназы, что также может привести к развитию гипергликемии (6). Однако во всех случаях гипергликемия оказывается быстропроходящей и не выражается никакими симптомами. При продолжительном применении морфина гипергликемический эффект постепенно ослабевает и сходит на нет.

Этот гипергликемический эффект морфина и родственных ему медикаментов следует учитывать при применении их диабетикам или лицам, подозрительным на сахарный диабет.

Большая часть *наркотических средств, оказывающих влияние на ц. н. с.*, также вызывают преходящую гипергликемию. Это касается в первую очередь эфира и хлороформа (3, 6, 20). Известно также, что они

блокируют дыхательную цепь и нарушают превращение пировиноградной кислоты в C_2-тела и молочной кислоты в пировиноградную. Уменьшают так наз. эффект Пастера (6). Однако более выраженным является гипергликемическое действие наркотиков путем раздражения симпатического нерва и стимулирования секреции адреналина. Здесь также наиболее выраженным является действие эфира и хлороформа, и слабее — других действующих на ц. н. с. наркотиков (амитал-натрий, хлорал, веселящий газ, тиопентал и циклопропан) (6). Возможно и воздействие на эффект инсулина. Все это следует учитывать, когда принимается решение о виде наркоза при операции у больных сахарным диабетом.

Из стимуляторов ц. н. с. в качестве гипергликемизирующих следует отметить кофеин и отчасти стрихнин. Вызванная ими гипергликемия легкая и, по всей вероятности, обусловлена стимулированием гликогенолиза в печени.

Преходящие гипергликемические состояния могут вызвать и различные лекарства, стимулирующие секрецию адреналина и норадреналина (18). Причиной является не только стимуляция гликогенолиза в печени, как считалось еще недавно, а и доказанное многими авторами торможение инсулиновой секреции упомянутыми гормонами (18). Как уже было сказано выше, это обусловлено в значительной степени гипергликемическим эффектом некоторых наркотических средств. Хлорпромазин также нарушает серьезно гомеостаз в отношении сахара крови, снижает толеранс глюкозы и усиливает адреналиновую гипергликемию (18). Он может уменьшить гипогликемический эффект сульфанилмочевинных лекарств и оказать влияние на результаты лечения (18). Резерпин, также усиливающий выделение катехоламинов, повышает уровень сахара крови и может угнетать гипогликемический эффект сульфанилмочевинных препаратов и инсулина (18).

Ацетилхолин может повысить уровень сахара крови, воздействуя на секрецию адреналина. По сути дела, ацетилхолиновая гипергликемия является непрямой. Слабо выраженное действие на гликемию оказывает и никотин, нарушающий метаболическую утилизацию гликозы и блокирующий некоторые из фаз гликолитической цепи.

Развившуюся таким образом гипергликемию можно предупредить или контролировать одновременным приемом лекарств, блокирующих адренергический эффект: алкалоидов эрготамина, имидазоловых производных (фентоламин, регитин), хлорэтиламиновых производных (дибенамин), альфа-рецептор-блокаторов и др. (18).

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ДИАБЕТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Сахарный диабет, вызванный салуретиками. Салуретические лекарства введены в терапевтическую практику в 1958 г., и уже в следующем году Finnerty (по 27) сообщил, что у леченных хлортиазидом больных гипертонией наблюдалось повышение сахара крови и гликозурия, которая в части случаев оформилась в легкий диабетический синдром. В 1960 г. Goldner и сотр. (27) подтвердили эти наблюдения и с основанием объявили, что это проблема тревожная и требующая особого изучения.

Последовавшие клинические эксперименты многих авторов (см. лит. Wolff и сотр., 27, 28, 29) убедительно подтвердили первоначальные сомнения и дали основание для оформления понятия *«хлортиазидового»* или *«салуретического»* диабета.

Первые сообщения и в особенности более продолжительные наблюдения Shapiro и сотр. (27), обнаруживших выраженный диабет у части леченных хлортиазидом больных с ожирением и наследственно обремененных сахарным диабетом больных гипертонией, позволили предположить, что в этих случаях салуретик играет роль провоцирующего момента при наличии соответствующей «предиабетической» почвы. Однако более новые исследования не подтвердили этих первоначальных наблюдений. Так, Wolf и сотр. (27, 29) не отмечают достоверного различия в частоте диабета, развившегося после трехлетнего лечения салуретиками у больных гипертонической болезнью, разделенных на две группы: наследственно обремененных и необремененных сахарным диабетом. Однако при сопоставлении всей группы с контрольной группой больных, принимавших вместо салуретиков плацебо, достоверно бо́льшая частота диабета была установлена в первой группе; при этом половина больных, у которых во время лечения развился диабет, имели вес ниже нормального (29). Все это дает основание утверждать, что наличие уже существующих нарушений в регуляции углеводного обмена не является решающим фактором развития салуретического диабета, и что такой диабет может возникнуть при вполне нормальных метаболитных процессах и взаимоотношениях.

Диабетогенная роль большого числа салуретических лекарств подтверждена многочисленными систематическими и убедительными экспериментами. Хлортиазид и гидрохлортиазид закономерно и достоверно повышают уровень сахара крови почти у всех опытных животных: крыс, мышей, кроликов, собак и морских свинок. У значительной части животных наблюдается и гликозурия, а в некоторых случаях — и кетоацидоз (28). Следует заметить, что диабетогенный эффект этих медикаментов усиливается совместным применением двух из них. Например, одновременное введение крысам трихлорметиазида и диазоксида увеличивает в значительной мере гипергликемический эффект. Сам по себе диазоксид, не обладающий диуретическим эффектом, не оказывающий выраженное гипотензивное действие, отличается еще тем, что оказывает серьезное влияние на углеводный обмен (27, 31). Как у опытных животных, так и у людей он вызывает выраженные расстройства диабетического типа, в связи с чем пришлось прекратить его применение в качестве антигипертензивного средства (28). Особенно выраженным является диабетогенный эффект диазоксида при его комбинированном применении с такими салуретиками, как бензотиодиазид, трихлорметиазид и др. Гипергликемию можно наблюдать уже в первые часы после приема такой комбинации, а спустя 3—4 недели развивается истинный диабетический синдром (27, 28). В отличие от них салуретики затяжного действия, такие, как флуметиазид и хлорталидин, не оказывают гипергликемизирующего действия и не вызывают развития диабетического синдрома. Это качество является значительным их преимуществом, которым следует пользоваться наиболее рационально (28).

Было также установлено, что у собак и крыс гипергликемия, обусловленная диазоксидом или производными хлортиазида, не сопровождается изменениями в β-клетках островков Лангерганса и не изменяет инсулиновой чувствительности подопытного животного (29). Адреналэктомия и гипофизэктомия не предупреждают гипергликемического эффекта этих соединений, а панкреатэктомия сильно увеличивает его (31). Диабетогенное действие диазоксида и хлортиазида угнетается (механизм угнетения еще не выяснен) у крыс, получивших перорально хлорид калия (28). В отдельных фазах опытов на крысах можно наблюдать дегрануляцию β-клеток, но обычно в них не обнаруживают никаких изменений.

Эти клинические наблюдения и экспериментальные данные показывают, что часть хлортиазидных диуретических препаратов, а также и некоторых родственных им медикаментов (например, диазоксид) обладают выраженными метаболитными свойствами, проявляющимися тем, что вызывают развитие стойкой гипергликемии или истинного диабетического синдрома.

Патогенетические механизмы возникновения этих метаболитных аномалий не вполне выяснены. Первоначальное предположение, что эти лекарственные средства вызывают активирование латентного диабета, подтвердилось не полностью, так как хлортиазидовая гипергликемия наблюдается и у лиц, наследственно не обремененных диабетом. Такой возможности, однако, исключать нельзя, поскольку в этом направлении еще не проведены полные исследования, а и предварительное установление аномалий в углеводном обмене не всегда возможно и несомненно. Большая часть опытов на животных говорит недвусмысленно в пользу того, что эти медикаменты активны в отношении нарушений обмена и в здоровом организме, в котором нет никаких нарушений регуляции углеводного обмена. Существуют наблюдения и опытные данные, указывающие на то, что хлортиазиды и диазоксид блокируют чувствительность β-клеток в отношении изменения в гликемии (29). Такой механизм гипергликемического эффекта доказан в отношении моногептолазы (26). При такой блокаде гипотетических рецепторов понижается эффект гипергликемии на секрецию инсулина, прекращается автоматическое активирование β-клеток увеличенным сахаром крови (по механизму обратной связи), замедляется своевременная секреция инсулина (для компенсирования гипергликемии) и оформляется синдром стойкой гипергликемии. Было установлено, что введение в течение 5 дней здоровым добровольцам диазоксида снижает количество иммунореактивного инсулина в крови с 73 до 15 микроединиц натощак (25). Данные о блокаде инсулиновой секреции получены и в отношении опытных животных (29). Однако, по всему видно, что это не является единственным патогенетическим механизмом салуретической гипергликемии. Тот факт, что гипергликемического эффекта не наблюдается у адреналэктомированных животных, указывает на прямое или косвенное участие в ее развитии надпочечников. Предполагают, что салуретики стимулируют кору надпочечников и увеличивают секрецию диабетогенных глюкокортикоидов; однако это еще не доказано.

Сахарный диабет, обусловленный хлортиазидом и его производными, характеризуется умеренно выраженной *клини-*

ческой симптоматикой — главным образом упадок сил, полиурия и умеренная полидипсия. Гипергликемия не особенно выражена, гликозурия — умеренная. Кетоацидоза почти не наблюдается. Диабетический синдром может развиться у больных с весом как выше нормального, так и с нормальным и ниже нормального. У некоторых больных, но не всегда, можно установить анамнестические данные о предшествовавшем преддиабетическом состоянии: рождение крупных детей, характерные для сахарного диабета аномалии беременности, перемежающаяся половая слабость, часто рецидивирующие фурункулезы и карбункулезы, трудно поддающиеся лечению воспаления мочевых путей и пр. В таких случаях следует считать, что салуретическое лечение сыграло роль фактора, активировавшего латентный диабет. В большей части случаев клинической симптоматики не наблюдается. Метаболитная аномалия выражается в развитии гипергликемии с гликозурией или без нее. Чаще всего обнаруживают лишь пониженную толерантность по отношению к углеводам при исследовании больных при помощи глюкозотолерантного или кортизон-глюкозотолерантного теста.

Для *дифференциального диагноза* значение имеют прежде всего сведения от том, что больной лечился 2—3 года хлортиазидными салуретиками по поводу гипертонической болезни, ожирения или иного заболевания. Направленность для выявления диабета должна дать симптомы сахарной болезни, начиная с нехарактерных проявлений ранних фаз болезни и кончая характерными для этого состояния полиурией, полидипсией и полифагией.

Лечение салуретического диабета проводят по общим правилам лечения сахарной болезни. Для обеспечения полного терапевтического эффекта нужно свести сахар крови натощак до нормальных величин, а в моче не должно быть сахара или следует обнаруживать лишь следы. Через два часа после еды сахар крови не должен превышать 180 мг%. Так как обычно лица, которых долго лечили салуретиками, обладают весом выше нормального, медикаментозное лечение следует начинать применением бигванидовых препаратов. При отсутствии достаточного лечебного эффекта добавляют и медикаменты группы сульфанилмочевинных. При нормальном и ниже нормального весе пациентов можно начинать лечение непосредственно с применения сульфанилмочевинных препаратов. Инсулин включают при недостаточном эффекте перорального лечения. Параллельно в обязательном порядке следует проводить и соответствующее диетическое лечение. В зависимости от возраста и возможного наличия наднорменного веса углеводы в суточном рационе не должны превышать 200 г, жиры — 60 г, а белки — по 1 г на 1 кг веса. Соблюдаются все правила диетолечения при сахарном диабете. Среди наблюдаемых Wolf (30) больных только у одного пациента, у которого уровень сахара крови достиг 800 мг%, не наблюдалось положительного воздействия в результате лечения сульфанилмочевинными лекарствами. На остальных больных это лечение продолжало оказывать благоприятное влияние спустя три года после возникновения диабета.

Прогноз при салуретическом диабете благоприятный. Согласно сообщениям, в большинстве случаев после нескольких месяцев лечения бигванидовыми и сульфанилмочевинными препаратами диабетический синдром полностью исчезает (27). Однако иногда он не проходит и после

18-месячного лечения (29), а это показывает, что вызванное салуретиками поражение может иметь и затяжной характер. В таких случаях трудно решить, не обусловлена ли стойкость диабетического синдрома уже существовавшим предиабетом. Пока что нет данных, достаточных для того, чтобы решить, каково соотношение между салуретическим диабетом и поздними дегенеративными изменениями в сосудах при диабете. В связи с наличием в большинстве случаев уже существовавшей и значительной гипертонии можно ожидать, что в таких случаях склонность к раннему развитию дегенеративных изменений сосудов окажется более выраженной.

С точки зрения *профилактики* салуретического диабета необходимо ограничивать лечение диабетогенными салуретиками, не назначая их лицам, у которых обнаружена склонность к сахарному диабету.

Сюда относятся обремененные диабетом женщины, родившие детей весом более 4,5 кг, или с другими характерными для диабета аномалиями беременности, лица с весом выше нормальго, лица, перенесшие заболевание желез внутренней секреции и др.

Салуретики следует применять лишь при доказанной необходимости, когда другое антигипертензивное лечение не дает эффекта. В таких случаях следует предпочитать салуретики с более слабым диабетогенным действием, например, из группы хлорталидина и флуметиазида.

Диабетический синдром, обусловленный гормональными препаратами. Многие гормональные препараты — натуральные и синтетические — повышают уровень сахара крови и оказывают диабетогенное действие. Обычно принято считать, что они могут способствовать активированию латентно протекающего диабета, но нельзя с уверенностью исключить и возможности самостоятельного диабетогенного эффекта при более продолжительном лечебном применении. Это достоверно доказано в опытах на животных, у которых неоднократно удавалось добиться развития стойкого диабетического синдрома путем продолжительного введения адреналина, глюкагона, соматотропного гормона, глюкокортикоидов, адренокортикотропного гормона или тиреоидина (5). У человека большинство этих гормонов вызывают лишь преходящую гипергликемию, которая при нормальном регулирующем обмен механизме быстро исчезает, не развиваясь в истинный диабетический синдром. Преходящие гипергликемии и гликозурии могут вызвать следующие гормональные препараты:

Адреналин стимулирует гликогенолиз в печени и угнетает усвоение глюкозы в мышцах. Оба механизма повышают уровень сахара крови, причем последний может достигнуть надпороговых величин и проявиться в виде гликозурии. Механизм гликогенолитического эффекта адреналина выяснен: гормон содействует выделению аденозин-3,5-фосфата, активирующего (фосфорилирующего) энзим фосфорилазу, а последняя усиливает (катализирует) реакцию гликоген глюкозо-1-фосфат, которой начинается расщепление гликогена. К изложенному следует добавить и доказанное уже многими авторами свойство адреналина угнетать секрецию инсулина β-клетками поджелудочной железы (18).

Глюкагон также стимулирует гликогенолиз в печени и повышает уровень сахара крови. Его гипергликемический эффект отчасти обусловлен и стимулированием неогликогенеза в печени. Механизм гликогенолитического действия идентичен механизму действия адреналина. Глюкагоном можно вызвать экспериментальный диабет у крыс и кроликов (по 5). У человека подобный диабет до сих пор не описан.

Соматотропный гормон является антагонистом инсулина и оказывает у опытных животных и у людей доказанный гипергликемизирующий эффект (по 5). Механизм повышения уровня сахара крови — комплексный, все еще не вполне выясненный. С одной стороны, гормон прямо и непрямо стимулирует секрецию инсулина, повышая таким образом требования к β-клеткам, и может вызвать в них синдром функционального истощения и прекращения их секреторных функций. С другой стороны, он стимулирует в организме продукцию антагонистов инсулина и усиливает липолиз в жировой ткани, уменьшая таким образом эффект инсулина в периферических тканях. Все это приводит к значительному повышению уровня сахара крови, к гликозурии и кетоацидозу, которые могут клинически выразиться в проявлении острого диабета. Такие синдромы наблюдались не только у животных, но и у людей, подвергавшихся в силу тех или иных показаний или в порядке эксперимента интенсивной терапии соматотропным гормоном. Диабетический синдром гораздо легче и острее развивается у гипофизэктомированных людей и животных. Этот синдром быстро проходит после прекращения введения соматотропного гормона. При особо поставленном опыте у животных можно получить и стойкий соматотропный диабет.

Тиреоидные гормоны оказывают гипергликемизирующее действие лишь при применении их в больших, нефизиологических дозах. Усиливая гликогенолиз в печени и активируя катаболические процессы в организме, они ставят повышенные требования перед секреторной функцией β-клеток и могут привести к их функциональному истощению. Вызываемая ими гипергликемия скоро проходит, но при некоторых условиях, главным образом при наличии латентных нарушений в регуляции углеводного обмена, они могут вызвать проявление сахарного диабета. В клинической практике такие случаи наблюдались при лечении ожирения или микседемы большими дозами тиреоидина, причем симптомы легкого диабета сочетались с необычайными для этого заболевания тахикардией, тремором пальцев рук, потением, поносом и др.

Значительно более интересен с практической точки зрения диабетический синдром, вызываемый *глюкокортикоидами* и АКТГ. Эти гормональные продукты за последние десять лет стали широко применять в различных областях лечебной медицины, а вместе с тем участились и сообщения о развитии диабета после продолжительной глюкокортикоидной терапии — так наз. стероидный диабет.

Диабетогенный эффект глюкокортикоидов и АКТГ (стимулирование секреции глюкокортикоидов, т. е. непрямым путем) доказан убедительными и воспроизведенными многими исследователями опытами на животных; он наблюдается ежедневно и в клинической практике. Эти препараты стимулируют гликонеогенез печени путем активирования некоторых участвующих в нем энзимов, увеличивая таким образом продукцию глюкозы в этом органе и увеличивая гликемию. Однако они оказывают и выраженный адипокинетический эффект, в связи с чем могут, подобно соматотропному гормону, непрямым путем угнетать окисление глюкозы и повышать резистентность периферии по отношению к инсулину (по 5). Все это оказывает гипергликемизирующее влияние, которое может иногда привести к развитию истинного диабета. Вероятнее всего в таких случаях это объясняется уже существующим нарушением в регу-

ляции углеводного обмена. Однако нельзя с уверенностью исключить и возможность возбуждения развития диабета у лиц без предварительно существовавшего предиабетического предрасположения. Отмечается, однако, что даже и при наличии такой возможности в практике это встречается очень редко.

Клинически стероидный диабет протекает в виде легкой формы сахарного диабета без сильно выраженной симптоматики и при умеренно выраженных гипергликемии и гликозурии. Очень часто расстройство регуляции обмена можно установить лишь после исследования при помощи соответствующих проб с нагрузкой. На правильный диагноз наводят сведения о том, что больной в течение долгого времени лечился кортикостероидами. Некоторые данные объективного исследования могут позволить отграничение активированного глюкокортикоидами латентного диабета от диабета у лиц без наличия уже существовавшего расстройства углеводного обмена. В первом случае диабет развивается раньше, иногда уже в первые дни лечения глюкокортикоидами. Симптоматика лучше выражена, очень часто налицо основные симптомы сахарного диабета: полиурия, полидипсия, полифагия и похудание. В таких случаях может развиться и кетоацидоз с ацетоном в моче и начальные проявления диабетической комы. Если диабет уже существовал, но о нем не знали больной и лечащий его врач, то лечение глюкокортикоидами в течение нескольких дней может вызвать резкое ухудшение состояния с быстрым развитием диабетической комы. При отсутствии убедительных данных о наличии предварительного существования расстройства обмена диабетического типа, в клинической картине стероидного диабета наблюдаются некоторые особенности. В этих случаях диабет выявляется после более продолжительного лечения глюкокортикоидами — часто после многомесячного или нескольких лет лечения. Проявления наступают постепенно, они не характерны и сочетаются с другими симптомами передозировки глюкокортикоидов: характерным ожирением, гипертрихозом, угрями, расстройствами менструального цикла, остеопорозом, полосами на коже от растяжения и т. п. (см. Лекарственный гиперглюкокортицизм). Диабетический синдром более легкий, без четко выраженных гипергликемии и гликозурии. Кетоацидоз в этих случаях наблюдается лишь как исключение. Вес выше нормального не снижается, несмотря на развитие диабетической симптоматики. *Прогноз* при таких формах стероидного диабета благоприятен. Обычно с прекращением лечения глюкокортикоидами симптомы сахарного диабета постепенно исчезают и метаболическое равновесие полностью восстанавливается. Однако, когда стероидная терапия обусловила проявление латентного диабета, обычно расстройство обмена необратимо. Предполагают, что в этих случаях гиперстимуляция инсулиновой секреции β-клеток привела к функциональному истощению последних с соответствующим угасанием их функций. Прекращение стероидного лечения может по меньшей мере привести к улучшению состояния.

На легкие формы стероидного диабета благоприятное влияние оказывает лечение сульфанилмочевинными препаратами. Однако наши наблюдения показали, что применение комбинации глюкокортикоидов и сульфанилмочевинных препаратов может заметно ухудшить углеводной толеранс даже у здоровых опытных животных (1). Поэтому, на наш взгляд, следует избегать такого комбинированного лечения. При возникновении

стероидного диабета следует немедленно прекратить лечение глюкокортикоидами. Лишь после этого можно начать лечение сульфанилмочевинными лекарствами. Еще лучше провести лечение инсулином, который позволяет на некоторое время облегчить функционально β-клетки и дать им возможность восстановить свои секреторные отправления. Обязательным лечение инсулином является при наличии кетоацидоза и ацетонурии. Когда основное заболевание, из-за которого применяется глюкокортикостероидная терапия, не позволяет прекращения ее, лечение диабетического синдрома проводят одним инсулином.

Для *профилактики* стероидного диабета следует в течение лечения глюкокортикоидами и АКТГ принимать следующие меры:

1. Ограничение в диете углеводов и уменьшение до минимума количества чистых, легко всасываемых сахаров (промышленный сахар, приготовленные с сахаром продукты, мед и т. п.).
2. Увеличение белков в рационе.
3. Назначение дополнительного лечения анаболическими стероидами.
4. При сомнении на наличие латентного диабета или при ожирении лечение глюкокортикостероидами следует проводить лишь при абсолютных показаниях к такому лечению, комбинируя его с небольшими дозами инсулина.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

Инсулиновые гипогликемии. Острые гипогликемические состояния, вызываемые инсулином, были известны уже в начале лечения диабета инсулином и все еще представляют собой трудно преодолимое препятствие при проведении этого лечения. В их развитии у больных диабетом играет роль не только абсолютная величина сахара крови, но и быстрота понижения ее уровня. Резкое снижение гипергликемии может привести к клиническим проявлениям гипогликемии даже при величинах сахара крови выше нормальных.

Гипогликемические реакции, обусловленные инсулином, могут наступить остро или постепенно. Первые наблюдаются после введения обыкновенного, быстро действующего инсулина. Обычно они начинаются проявлениями со стороны вегетативной нервной системы, к которым в дальнейшем присоединяются неврологические и психические симптомы. Затяжные гипогликемии обнаруживаются при лечении депо-инсулиновыми препаратами. Здесь очень часто отсутствуют сильно тревожащие больного проявления вегетативной симптоматики. Чаще всего они наблюдаются ночью. Жалобы у больных преимущественно со стороны ц. н. с. Их течение у некоторых больных «глухое», что делает их опаснее.

Симптомы гипогликемии можно сгруппировать в четыре основных симптомокомплекса:

1. Симптомы со стороны вегетативной нервной системы: обильное потение, парестезии пальцев, чувство голода, побледнение, сердцебиение, тремор, обильное слюноотделение, мидриаз, экзофтальм, гипотермия (4, 16).

2. Симптомы со стороны центральной нервной системы: затуманивание взора, диплопия, спастический ха-

рактер движений, головная боль, замедление реакций, частая зевота, пережевывание, микропсия, парезы и параличи, потеря или усиление сухожильных рефлексов, апраксия, аграфия, тонические или клонические судороги, децеребрационная ригидность (4, 6, 16).

3. Симптомы со стороны психики: затемнение сознания, депрессия или возбуждение, сонливость или бессонница, невозможность сосредоточиться, неудачи при произведении элементарных расчетов или решении логических задач, беспричинный смех или плач, нарушения речи до афазии, немотивированные поступки, странное поведение, дезориентация во времени и местности, истероидные реакции, кататония, эмоциональная лабильность, ступор и кома (4, 5, 16).

4. Симптомы со стороны мышц: упадок сил и мышечная слабость, легкая утомляемость (4, 5, 16).

Анализируя развитие гипогликемических проявлений, можно проследить постепенное вовлечение в процесс различных отделов ц. н. с. Erbslöh (12) различает несколько фаз: корковая, выражающаяся только психическими нарушениями, слабым затемнением сознания и наличием очаговых неврологических симптомов; подкорковая — с вегетативными и моторными явлениями, общей возбудимостью, сонливостью и ступором; мезэнцефальная, выраженная судорогами, опистотонусом и комой; мостовая, при которой наблюдаются децеребрационная ригидность, спонтанный рефлекс Бабинского и глубокая кома; медуллярная, отличающаяся генерализованной арефлексией, атонией, брадикардией, нарушениями дыхания, параличом вегетативных функций и смертью. При первых трех фазах процесс все еще обратим. При двух последних наступают тяжелые необратимые поражения мозговой ткани.

Прогноз инсулиновой гипогликемической комы относительно благоприятен. Своевременное введение в организм углеводов в большинстве случаев прекращает все проявления этого расстройства. В литературе имеются сообщения о нескольких десятках случаев со смертельным исходом. Сравнительно чаще наблюдаются продолжительные гипогликемии, при которых состояние нарушения сознания длится 2—8 дней, после чего восстанавливаются лишь вегетативные функции, а остаются стойкие расстройства психики до развития идиотии, параличей, очаговые неврологические расстройства и пр. Кроме того, в качестве стойких последствий тяжелых гипогликемий могут наблюдаться шизофрения или аффективные расстройства, афазия, хореоформный синдром, паркинсонизм, эпилепсия, нарколепсия, грудная жаба, инфаркт миокарда и др.

Патогенез этих стойких поражений не вполне выяснен. Наряду с нарушениями обмена патогенетическую роль в различных отделах нервной системы, по-видимому, играют и нарушения со стороны сосудов, приводящие к вазоспазму, ишемии и отклонениям в трофике на изолированных участках мозговой ткани. Развивается отек, размягчение мозга, некроз или точечные кровоизлияния.

При *дифференциальном диагнозе* следует учитывать все коматозные состояния, но главным образом гипергликемическую, кетоацидозную кому у больных диабетом. В этих случаях разграничение обоих состояний почти не представляет затруднений, так как кетоацидозной коме предшествует продолжительный продромальный период, она отличается характерной симптоматикой и из анамнестических данных видно прекра-

щение инсулинового лечения или дополнительное развитие того или иного осложнения. Для гипогликемической комы характерно то, что она развивается через некоторое время после введения инсулина, развивается быстро, иногда молниеносно и имеет характерную клиническую картину.

Лечение гипогликемических состояний должно быть быстрым и точным. В более легких случаях дают внутрь подслащенные жидкости, мед или другие концентрированные сахарные продукты. Лучше всего давать фруктовые соки, так как фруктоза быстро метаболизируется. При полной потере сознания следует ввести подслащенную жидкость в желудок при помощи зонда или впрыснуть в вену концентрированный раствор глюкозы. Часто больной приходит в себя уже во время впрыскивания раствора. В таких случаях хороших результатов добиваются и введением глюкагона — 1—2 мг под кожу — который мобилизует собственные гликогенные резервы, и организм не перегружается новыми углеводами. Подобным является и действие адреналина, но при его применении наблюдается больше побочных явлений — сердцебиение, тремор, беспокойство и пр. Затяжные гипогликемии лечат глюкокортикоидами, АКТГ или диазоксидом. Последний является антигипертензивным средством, обладающим и гипергликемизирующими свойствами.

«Гиперинсулинизация». В некоторых случаях при лечении сахарного диабета назначают необоснованно высокие дозы инсулина, которые приводят к состоянию «гиперинсулинизации». Чаще всего это наблюдается у пациентов, не соблюдающих назначенного диетического режима, принимающих большие количества пищи и в особенности углеводов, стараясь скомпенсировать последние введением больших доз инсулина. В результате наступают значительные колебания уровня сахара крови, тяжелые гипогликемии контрарегулирующим путем чередуются с чрезмерными гипергликемиями, повышается физиологический тонус контраинсулярных систем и главным образом симпатико-адренальных гипергликемизирующих механизмов, что, в свою очередь, приводит к характерной клинической картине. Кроме частых и значительных колебаний уровня сахара крови в этом состоянии можно наблюдать и частые ацетонурии, которые нельзя устранить даже высокими дозами инсулина. Больные напряжены, с выражением беспокойства на лице и подчеркнуто неспокойным поведением. Наблюдается мелкий тремор пальцев рук, ускоренный пульс, повышенная потливость, увеличенный блеск глаз, иногда со слабым пучеглазием. Состояние в некоторых случая напоминает картину гипертиреоидизма. Может повыситься и артериальное давление. Налицо бессонница или кошмарные сны с обильным потением (выражение несознанной гипогликемии). Вес обычно выше нормального, кожа натянута, с данными о скрытой или явной задержке воды, выражающейся отеками.

Если это состояние диагностируют своевременно, то снижением дозы инсулина можно добиться быстрого улучшения и прекращения явлений гиперинсулинизма. Наблюдается парадоксальный факт: при значительном, иногда почти наполовину снижении инсулиновой дозы диабетическое расстройство стабилизируется, колебания уровня сахара крови прекращаются, ацетонурия исчезает, а гликозурия уменьшается до незначительных величин.

Гипогликемические состояния при применении алкоголя. В последнее время участились сообщения о тяжелых гипогликемических состояниях, доходящих до смертельной гипогликемической комы при остром или

хроническом приеме *алкоголя* (Beyer и сотр. 10). Отмечено, что это наблюдается обычно при приеме алкоголя натощак, главным образом среди бедного, плохо питающегося населения. Распознать эти состояния обычно нелегко, так как наличие комы объясняют потреблением алкоголя. Очень часто отсутствуют типичные симптомы гипогликемического шока, но его всегда следует иметь в виду, когда алкогольная кома окажется затяжной, так как гипогликемические состояния наступают через 12 до 36 часов после потребления алкоголя (10). Чаще всего сахар крови меньше 30 мг %. Введение глюкозы немедленно приводит больного в сознание и может спасти ему жизнь.

Механизм алкогольной гипогликемии еще не вполне выяснен, но установлено угнетение неогликогенеза и гликогенолиза, которсе приводит к понижению глюкозного дебита печени (10). По всей вероятности, происходит блокада энзимных систем, катализирующих гликогенез, пентозо-фосфатный цикл и дезаминирование в печени.

Обычно алкогольную гипогликемию сопровождают метаболитный ацидоз и гиперлактацидемия. Данные анамнеза о применении алкоголя всегда должны обращать внимание врача на этот вид гипогликемической комы.

Гипогликемия при лечении сульфанилмочевинными препаратами. За последнее десятилетие *сульфанилмочевинные препараты* нашли широкое применение в лечении сахарного диабета. Они закономерно снижают уровень сахара крови у здоровых людей и у почти всех опытных животных. Такое же действие они оказывают и на часть больных сахарным диабетом. Доказано, что гипогликемизирующие свойства сульфанилмочевинных препаратов зависят от наличия сохранившейся островковой ткани, которая все еще в состоянии синтезировать и отделять инсулин. Основной механизм действия связан именно со способностью этих препаратов стимулировать секрецию инсулина. Только в более высоких концентрациях они угнетают гликогенолиз и неогликогенез в печени, добавочно снижая уровень сахара крови.

В настоящее время в лечебной практике применяются несколько основных групп сульфанилмочевинных лекарств: группа карбутамида, группа толбутамида, группа хлорпропамида, группа ацетогексамида и группа глибенцикламида. Еще недавно считали, что по сравнению с массовым приемом этих медикаментов миллионами больных сахарным диабетом во всем мире частота гипогликемических реакций, обусловленных ими, незначительна. Однако в последнее время участились сообщения о тяжелых гипогликемических состояниях у леченных сульфанилмочевинными препаратами пациентов (7, 8, 9, 11, 15, 19, 21,). Berger (8) сообщает, что только за последние 3 года в Швейцарии наблюдались 88 случаев сульфанилмочевинных гипогликемических состояний, из которых 8 со смертельным исходом. Особенно участились сообщения о гипогликемических состояниях при лечении глибенцикламидовыми производными (манинил, даонил, эйглюкон). На втором месте по частоте стоят гипогликемии, вызванные хлорпропамидом, затем — карбутамидом (диабецид И, инвенол, букарбан) и толбутамидом (диабецид Р, растинон, артозин и др.). Все это в настоящее время дает основание считать, что более или менее тяжелые гипогликемии наступают по меньшей мере у 1 % леченных сулфанилмочевинными препаратами больных диабетом (8).

Отмечается тот факт, что 90% тяжелых сульфанилмочевинных гипогликемий наблюдались у пациентов в возрасте старше 60 лет (8), что очень часто эти лица с общим истощением в связи с другим хроническим заболеванием или наличием почечной или печеночной недостаточности (8, 9, 11, 19). Считают, что в этих случаях нарушается выведение из организма или обезвреживание сульфанилмочевинных лекарств, вследствие чего их концентрация в сыворотке крови увеличивается выше терапевтической, вызывая стойкую и значительную секрецию инсулина. Однако более новые данные показали, что концентрация сульфанилмочевинного препарата в сыворотке с тяжелой гипогликемией не выше, чем у больных диабетом без подобных осложнений (15). В некоторых случаях во время гипогликемического состояния обнаруживали концентрацию сульфанилмочевинного лекарства, значительно более низкую по сравнению с терапевтической. Несмотря на то, что имеются сообщения о гиперинсулинемических состояниях в некоторых случаях сульфанилмочевинной гипогликемии, есть немало наблюдений, указывающих на то, что количество инсулина в сыворотке крови бывает часто низким и не может объяснить наступления гипогликемии (15). Эти наблюдения дают основание считать, что механизм возникновения гипогликемических состояний при лечении сульфанилмочевинными препаратами не идентичен механизму их лечебного эффекта, т. е. речь идет не о массовой секреции инсулина, которая должна была бы обусловить чрезмерное снижение уровня сахара крови. Frey (15) считает, что в данном случае сульфанилмочевинные лекарства оказывают действие на функцию печени, угнетая гликогенолиз и неогликогенез. В этом свете причиной гипогликемии является не массивное расходование глюкозы на периферии, а недостаточная продукция глюкозы печенью. Таким образом можно объяснить и то, что подобные инциденты наблюдаются чаще у лиц, у которых предполагается пониженное количество гликогена в печени. Berger и Spring (8) обсуждают возможность еще одного, третьего, механизма возникновения сульфанилмочевинных гипогликемий — посредством влияния других медикаментов на обмен сульфанилмочевинного препарата в печени, на его связывание с белками сыворотки или выведение через почки. Они сообщают, что обмен толбутамида в печени подвергается компететивному угнетению следующими медикаментами: сульфафеназол, дикумарин, хлорамфеникол, фенилбутазон, фениламидол и алкоголь; выведение через почки карбутамида подавляет фенилбутазон; таким же образом фенилбутазон оказывает влияние и на концентрацию ацетогексамида в сыворотке; метаболизация хлорпропамида в печени уменьшается при одновременном приеме кумарина, сульфафеназола и хлорамфеникола; существуют данные и о влиянии на сульфанилмочевинный гипогликемизирующий эффект салицилатов, гидразиновых производных, пропранолона, хлорпромазина, ингибиторов моноаминоксидазы и др. Все это указывает на необходимость строго учитывать возможности потенцирования сульфанилмочевинного действия при проведении лечения другими лекарственными средствами по поводу дополнительно развившихся заболеваний.

Сульфанилмочевинная гипогликемия отличается от инсулиновой затяжным течением. Она развивается медленно и незаметно, но длится часами и днями. Вегетативная симптоматика выражена слабее. Проявле-

ния главным образом бывают со стороны ц. н. с. Обычно наступают сопорозные и коматозные состояния, чрезвычайно трудно поддающиеся лечению и непроходящие, несмотря на внутривенное вливание больших количеств глюкозы — по 100—150 г в сутки (19). Часто наблюдается картина цереброваскулярного инсульта, который выражается в очаговых симптомах, парезах и параличах, афазии, возбуждении или психической растеряности (9). Характерна склонность к рецидивам симптомов в течение нескольких дней, несмотря на проведение продолжительной глюкозотерапии. Часто бывает весьма трудно провести дифференциальный диагноз с кровоизлиянием в мозг.

Наши наблюдения показали, что при применении сульфанилмочевинных препаратов наблюдаются и легкие, нетипичные признаки гипогликемии (1). Это упорная головная боль в определенные часы суток, стенокардиальные приступы у более пожилых больных диабетом, чувство слабости, дурноты и т. д. Несмотря на то, что не всегда в этих случаях можно обнаружить гипогликемические величины сахара крови, такие явления следует рассматривать как гипогликемические и сответственно предупреждать путем коррекции лечения.

Лечение сульфанилмочевинных гипогликемий проводится так же, как инсулиновых. Иногда, как уже говорилось, приходится ежедневно подолгу производить вливание глюкозы для преодоления тяжелой гипогликемии, доходящей у некоторых больных до 20—30 мг %. В таких случаях показано лечение глюкокортикоидами — парентерально 200—250 мг в сутки, АКТГ, глюкагоном.

В целях *профилактики* необходимо соблюдать большую осторожность при лечении сульфанилмочевинными препаратами больных с почечной и печеночной недостаточностью.

Бигуанидовый ацидоз. В течение последних лет *бигуанидовые препараты* также нашли широкое применение для лечения сахарного диабета. В некоторых случаях они являются лучшим и наиболее эффективным лекарством, которое может привести к полной компенсации нарушений обмена при лабильных и неподдающихся другому лечению формах диабета. В качестве побочного явления иногда наблюдается развитие кетоацидоза при наличии хорошо компенсированного углеводного обмена (2, 17, 18). Причин этого явления выяснить не удалось, но предполагают, что кетоацидоз связан с невыясненным механизмом гипогликемического действия бигуанидов. Следует отдифференцировать такой кетоацидоз от повышения уровня кетоновых тел в крови при переоценивании возможностей бигуанидового лечения и неоправданном сокращении дозы инсулина до количества ниже минимума, требуемого для хорошей компенсации диабета.

Больший интерес вызывает описанный некоторыми авторами так наз. *бигуанидовый лактацидоз*, перерастающий в некоторых случаях в истинную кому со смертельным исходом. Патогенез возникновения этого состояния неясен. Предположение, что количество молочной кислоты в крови увеличивается в результате стимулирования анаэробного гликолиза, не подтвердилось и в последнее время отвергается. Возможно, что повышение концентрации молочной кислоты в крови связано с нарушениями ее метаболизма в печени. Чаще бигуанидовый лактацидоз наблюдается при наличии некоторых дополнительных факторов, затруд-

няющих окисление лактата, например, при недостаточности кровообращения. Выведение малых количеств лактата через почки вследствие недостаточности последних также может способствовать развитию лактацидемии. Лактацидозные состояния наблюдались также при лечении бигуанидами тяжелых сердечно-сосудистых осложнений, таких, как инфаркт и тромбоз брыжейки (22). Первоначальные сообщения, что это осложнение бигуанидовой терапии можно наблюдать и при вполне здоровых почках и ненарушенном кровообращении, не подтвердились (22). При множестве попыток получить лактацидоз опытным путем у животных, применяя большие дозы различных бигуанидов, а также при попытках людей покончить собой очень большими дозами различных бигуанидов наблюдалось незначительное повышение концентрации молочной кислоты в сыворотке крови. В настоящее время считают, что практически при хорошей компенсации диабета и отсутствии других осложнений опасность бигуанидового лактацидоза нулевая (22).

Симптоматика лактацидозной комы не очень отличается от кетоацидозной. Сначала больные жалуются на дурное самочувствие, отсутствие аппетита, упадок сил, сонливость, общую слабость. Позже к этим симптомам присоединяются рвота, одышка с гиперпноэ, типично ацидозное дыхание; больные цианотичны, с тахикардией и низким кровяным давлением. Постепенно сонливость переходит в сопор, ступор и полную кому. При лабораторных исследованиях отмечается низкое pH, значительное повышение уровня молочной кислоты, иногда доходящего до 30 миллимолей на литр, повышенный или нормальный уровень сахара крови, повышенное количество пировиноградной кислоты в крови.

Лактацидозная кома — смертельное осложнение бигуанидового лечения: все описанные до сих пор случаи окончились смертью больных. Лечение результатов не дает. Тем не менее рекомендуют гемодиализ или внутривенное введение метиленовой сини. К счастью, осложнения этого характера при применении бигуанидового лечения, массово применяемого в последнее время у больных сахарным диабетом и при ожирении, исключительно редки. Однако уже возможность их возникновения требует чрезвычайно осторожного применения такого лечения и немедленного прекращения его в случае появления сомнения в отношении развития гиперлактацидемии.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ ЖИРОВОГО ОБМЕНА

Некоторые лекарственные средства и гормональные препараты, наряду с основным фармакологическим или биологическим эффектом, оказывают влияние и на жировой обмен. Как уже было сказано, в большинстве случаев не оформляется определенного патологического синдрома, но отклонения в том или ином направлении элементов жирового обмена превышают физиологические колебания и могут усилить или активировать некоторые уже выраженные или латентные патологические состояния. Это действие лекарственных средств, оказывающих влияние на жировой обмен, может проявиться в двух направлениях: в стимуляции липолиза с увеличением количества неэстерифицированных жирных кислот, ке-

тоновых тел и триглицеридов в крови или, наоборот, в стимуляции липосинтеза с увеличением холестерина, липидов и протеолипидов в сыворотке крови. В обоих случаях нарушается равновесие между отдельными жировыми компонентами, в результате чего изменяется вязкость крови, увеличивается отложение жиров в различных тканях и органах, развивается метаболитный кетоацидоз и пр. При затяжном характере этих аномалий увеличиваются склонность к тромбозу и свертываемость крови, создаются условия для развития и углубления атеросклеротических изменений в сосудах, жировой инфильтрации печени и увеличивается опасность образования желчных конкрементов.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, УСИЛИВАЮЩИЕ ЛИПОЛИЗ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Уже давно установлено, что *салицилаты* стимулируют липолиз и могут вызвать развитие метаболитного ацидоза. При применении массивных доз салицилатов возможны и клинические проявления кетоза, такие, как сопор и эйфория, отсутствие аппетита, тошнота и рвота. Однако очень трудно эти симптомы отграничить от таких же проявлений салицилового отравления.

Динитрофенол и динитрокрезол также стимулируют расщепление жиров в жировой ткани и повышают концентрацию кетоновых тел в крови.

Адреналин и норадреналин — гормоны мощного липолитического действия. Они быстро расщепляют жиры в жировых депо, повышают количество неэстерифицированных жирных кислот в крови и вызывают гиперкетонемию. Отклонения остаются бессимптомными и быстро проходят. Их эффект на жировой обмен непродолжителен.

Соматотропный гормон также обладает выраженными липолитическими свойствами. Под его влиянием наступает массивное расщепление жиров в жировых депо. Увеличивается количество неэстерифицированных жирных кислот и кетоновых тел в крови. Обусловленная соматотропным гормоном гиперкетонемия является более выраженной и клинически оформленной у больных сахарным диабетом. Чем больше инсулиновая недостаточность, тем быстрее и выраженнее развивается кетоацидоз, вызванный введением соматотропного гормона. В таких случаях он может развиться в кетоацидозную кому.

АКТГ и *глюкокортикоиды* усиливают мобилизацию жиров из жировых депо и ускоряют их транспорт к печени и мышцам. При их передозировке наблюдается увеличение количества неэстерифицированных жирных кислот, триглицеридов и холестерола в крови. Последний эффект непостоянен. При продолжительном лечении этими гормонами в высоких дозах наблюдали развитие жировой инфильтрации печени с тенденцией к переходу в цирроз печени. Это требует соблюдения осторожности при терапевтическом применении этих гормонов и частого контролирования состояния печени.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, УВЕЛИЧИВАЮЩИЕ ЛИПОСИНТЕЗ И КОЛИЧЕСТВО ЖИРОВ В ОРГАНИЗМЕ

Было установлено, что фенотиазин и его производные вызывают значительные расстройства в жировом обмене и могут при продолжительном применении привести к гипергликемии и гиперхолестеринемии. Одним из токсических эффектов этого лекарства является нередко наблюдавшийся интрагепатальный холестаз, доходящий до холестатической желтухи. Механизм влияния этих препаратов на жировой обмен неизвестен. Предполагают участие поражений печени. Фенотиазиновая холестатическая желтуха — явление преходящее, обычно не оставляющее последствий. После прекращения применения вредящего лекарства она быстро проходит.

Изониазид вызывает гиперлипемию, но стойких осложнений после его приема не наблюдается.

Андрогены увеличивают количество холестерина и фосфолипидов, но его стимулирующее влияние на синтез жиров не доказано.

Тиреостатики повышают уровень холестерина и липидов в сыворотке крови. Выраженный эффект наблюдается всегда при передозировке медикаментов. Известно, что холестеринемия постоянный показатель для контроля лечения тиреостатическими средствами тиреотоксикозов. Это влияние тиреостатиков на жировой обмен непрямое и является результатом торможения функции щитовидной железы.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ БЕЛКОВОГО ОБМЕНА

Влияние лекарственных средств на обмен белков недостаточно изучено. Известно, что некоторые лекарственные препараты оказывают в том или ином направлении влияние на синтез белков, азотный баланс или обмен мочевой кислоты. Это следует учитывать при их терапевтическом использовании, так как при наличии уже расстроенного по другим причинам белкового обмена дополнительные неблагоприятные воздействия могут еще больше ухудшить состояние больных.

Доказано, что многие *антибиотики* (пенициллин, хлормицетин, биомицин, террамицин, актиномицин и др.) угнетают синтез белков и качественно изменяют белковый состав. Этот эффект заложен в основе их антибактериального действия. Имеются предположения, что подобные изменения они могут вызвать и в протеосинтезе более высших видов. Механизм действия не выяснен, но предполагают, что они ингибируют активацию аминокислот, или блокируют транспорт и расположение их на матрице РНК. Они оказывают влияние и на окислительное дезаминирование.

Салицилаты иногда понижают уровень общего белка и вызывают отрицательный азотный баланс. В данном случае идет речь о так наз. декопеловании и сниженном образовании аденозинтрифосфата. Активация азотного баланса наблюдается и при назначении больших доз антипирина. Акрихин угнетает энзимную активность флавопротеинов и нарушает в значительной степени окислительное дезаминирование.

Лучше выражены отклонения, вызываемые лекарственными средствами, в обмене мочевой кислоты. В некоторых случаях вызываемая лекарствами гиперурикемия столь значительна, что может привести к подагрическому приступу. Однако чаще всего такие подагрические приступы развиваются на базе уже существовавшего сдвига в обмене мочевой кислоты, причем лекарственное средство играет лишь роль провокирующего или выявляющего фактора.

Изониазид, циклосерин и пиразинамид вызывают умеренное повышение мочевой кислоты, но не дают клинической симптоматики гиперурикемии.

При лечении *цитостатиками* увеличивается непрямым путем количество мочевой кислоты в крови и моче в связи с обильным ее освобождением из распадающихся тканей.

Никотиновая кислота несколько повышает уровень мочевой кислоты, не вызывая при этом никакой клинической симптоматики.

Салирган и *кумариновые производные* угнетают экскрецию мочевой кислоты в клубочковых канальцах и могут таким образом значительно увеличить ее концентрацию в крови. В таких случаях величины гиперурикемии могут быть весьма высокими и иногда обусловливают развитие подагрических приступов.

Задержка мочевой кислоты в организме вследствие торможения ее выведения через почки вызывают и *салуретики* (хлортиазид, гидрохлортиазид, ацетазоламид и хлорталидин). Механизм этого нежелательного эффекта еще не выяснен. Величины гиперурикемии могут оказаться значительными и вызвать подагрический приступ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Андреев, Д.* Лечение на диабета със сулфанилурейни препарати. С., Мед. и физк. 1962. — 2. *Андреев, Д.* Някои възлови въпроси при лечение на диабета с бигванидови препарати. Във: Съвременни проблеми на ендокринологията. С., БАН, 1967. Т. II. — 3. *Вершинин, Н. В.* Фармакология. М., Медгиз, 1952. — 4. *Пенчев, Ив.* Ранна диагноза на някои вътрешни болести. С., Мед. и физк., 1960. — 5. *Пенчев, Ив.* Захарна болест. С., Мед. и физк., 1966. — 6. *Петков, В. Д.* Фармакобиохимия. С., Мед. и физк., 1962. — 7. *Bauer, H. G. Metabolism,* 14, 1965, 220. — 8. *Berger, W. und P. Spring. Der Internist,* 11, 1970, 436. — 9. *Berger, W. Schweir. med. Wochschr.,* 101, 1971, 1013. — 10. *Beyer, J. u. E. F. Pfeiffer.* Die spontanen Hypoglykämien. In Hndb. des Diabet. mell., Lehmanns Verl., München, 1971, p. 173. — 11. *Dall, J. L. C. Brit. Med. J.,* 1, 1964, 1379. — 12. *Erbslöh, F.* Insulin und Insulinotherapie, München, colloqu., 1955. — 13. *Fabrykant, M. J. Am. Geriatr. Soc.,* XII, 1964, 221. — 14. *Freis, E. D. JAMA,* 187, 1964, 462. — *Frey, H. M. M. and B. Rosenlund. Diabetés,* 19, 1970, 930. — 16. *Gorman, G. K. Med. Cl. North Amer.,* 1966, 947. — 17. *Grober, A. L. Diabetes,* 15, 1966, 143. — 18. *Hasselblatt, A.* Pharmakologische Ausschaltung vegetativer Störungen der Blutzuckerhomöostase, in Hndb. des Diabet. mell., Lehmanns Verl., München, 1969, 877.

19. *Heikinheimo, R. Diabetes,* 14, 1965, 606. — 20. *Krantz, J. C.* The pharmacologic prinsiples of medical practice. Baltimore, Will. & Wilk. Comp., 1949. — 21. *Lindeman, R. D. Diabetes,* 9, 1960, 108. — 22. *Mohnike, G., E. Wappler und D. Michaelis.* Die Praxis der Behandlung mit Guanidinderivaten, in Hndb. des Diabet. mell., Lehmanns Verl., München, 1970, 1249. — 23. *Sadow., H. S.* Intern. Biguan. Sympos., Aachen, 1960. — 24. *Schilling, I.* II Intern. Sympos. über Diabetesfragen, Karlsburg, DDR,

1963. — 25. *Seltzer, H. S. Diabetes,* 14, 1965, 439. — 26. *Simon, E. Rew. Wieizm. Inst. of Sc.,* Israel, 1966. — 27. *Wolff, F. W. JAMA,* 185, 1963, 568. — 28. *Wolff, F. W. Diabetes,* 13, 1964, 115. — 29. *Wolff, F. W. Diabetes,* 13, 1964, 203. — 30. *Wolff, F.* Diabetes following Benzothiadiazines, in Hndb. des Diabet. mell., Lehmanns Verl., München, 1969, 867. — 31. *Yabo, R. Diabetes,* 14, 1965, 591.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ ВОДНО-МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА

Ряд лекарственных средств оказывает действие на обмен воды и минералов в организме. В первую очередь, это диуретики, которые могут в ряде случаев вызвать тяжелые болезненные состояния, обусловленные большими потерями солей и воды. Трудно переносимое и опасное для больных значительное уменьшение телесных жидкостей выражается клинически общей слабостью, ортостатическими гипотензивными явлениями и азотемией; у больных циррозом печени может развиться печеночная кома.

Обычно лекарственные нарушения водного обмена возникают непрямым путем — в результате изменения концентрации некоторых электролитов, и в первую очередь натрия, в сыворотке крови. Натрий играет главную роль в поддержании осмотического давления внеклеточных жидкостей. Изменение его концентрации в сыворотке и в остальных отделах внеклеточного сектора организма приводит к нарушению водного обмена.

Лекарственные расстройства обмена натрия могут протекать в двух направлениях: уменьшение натрия в организме или же увеличение его концентрации выше нормальной

Обусловленное лекарственными средствами понижение уровня натрия наблюдается прежде всего при продолжительном лечении диуретиками. Оно часто связано и с уменьшением воды в организме. В результате клинически оформляется синдром обезвоживания организма, характеризующийся уменьшением тургура кожи, сухим языком, гипотонией, адинамией, признаками гемоконцентрации и др.

Такие нарушения обмена натрия *лечат* путем введения хлорида натрия и воды, предпочтительно через рот.

Есть лекарства, которые могут привести к нарушениям обратного типа — перегрузке хлоридом натрия и водой. Таковы кортизон и его производные, АКТГ и др. Новые синтетические *глюкокортикоиды* (триамсинолон, метилпреднизолон, дексаметазон), принимаемые больными, у которых почки здоровы и кровообращение в норме, не вызывают таких изменений в обмене натрия и воды; однако при заболеваниях почек и сердца они могут привести к задержке натрия и воды (17). Бедная натрием и жидкостями диета может смягчить эти явления.

Известно, что альдостерон и дезоксикортикостерон обладают наиболее мощным задерживающим натрий в организме действием. Клиническая практика показала, что применение *эстрогенных* и *андрогенных гормонов* в высоких дозах также приводит к опуханию и появлению отеков. Однако такие нарушения не опасны и проходят с прекращением лечения. К задержке жидкостей и поваренной соли с

последующим увеличением веса и отеками может привести также применение некоторых *противозачаточных средств*, в частности, комбинация «эстроген—прогестерон». Нередко в таких случаях наряду с отеками наблюдается и повышение артериального давления.

Пиразолоновые производные (пирамидон, бутазолидин, томанол и другие) также могут вызвать небольшие отеки (задержка воды). По Hientz, массивная *подщелачивающая терапия* желудочно-кишечных заболеваний также может привести к задержке воды в организме вследствие увеличения содержания натрия.

Задержка жидкостей и поваренной соли с развитием отеков и гипертонии часто наблюдается при лечении язвенной болезни *препаратами корня солодки* (Radix Glycyrrhizae) — биогастроном, карбеноксолоном, ультранолом и др. Нередко наряду с задержкой поваренной соли наблюдается и потеря калия, иногда доходящая до тяжелой гипокалиемии. Предполагается, что глицирризиновая кислота, содержащаяся в корне солодки, угнетает энзимные системы, расщепляющие эндогенный альдостерон и кортизол, что приводит к эндогенному гиперальдо- и кортизолизму (8). По мнению Mattingly, карбеноксолон оказывает прямое действие на надпочечники, потенцируя секрецию кортикостероидов.

У больных острой почечной недостаточностью вероятность возникновения отечных синдромов значительно больше в связи с нарушением функции почек. *Массивные и неадекватные вливания физиологического раствора, глюкозы* и пр. могут также обусловить возникновение тяжелых гипергидратационных синдромов. Жизни таких больных грозит серьезная опасность от возникновения отека мозга или легких (3). Во избежание лечебной перегрузки организма жидкостями больным с олиго-анурическими синдромами следует получать в сутки такое количество, какое они выделили в течение предыдущих суток плюс 700 мл на возмещение затрат на дыхание и потение (perspiratio insensibilis).

Другой электролит, на который могут оказать заметное воздействие различные лекарственные средства, это калий. Патологические изменения концентрации калия в сыворотке крови могут вызвать некоторые группы лекарств — *диуретики, глюкокортикоиды, минералокортикоиды, антагонисты альдостерона*, а также *массивные переливания консервированной крови* и т. д.

Медикаментозные гипокалиемии получаются чаще всего при применении диуретических средств, главным образом *производных тиазида*. *Ртутные диуретики* менее опасны в этом отношении. Гипокалиемии могут быть вызваны и кортизоном, дезоксикортизоном, альдостероном, *внутривенным вливанием больших количеств* глюкозы инсулина, тестостерона и др. Синтетические глюкокортикоидные препараты обладают значительно менее сильным калиевым диуретическим эффектом.

Слабо выраженные гипокалиемии особой опасности не представляют. При углублении гипокалиемии появляются и соответствующие клинические симптомы, такие, как парестезии, рвота, вздутие живота — парез кишечника, тахикардия, аритмия, изменения электрокардиограммы и в конце — сердечная слабость с летальным исходом. Вот почему при лекарственных гипокалиемиях, кроме прекращения приема соответствую-

щего препарата, требуется и назначение богатого калием питания, а в случае надобности и хлорида калия по 3 до 10 г в сутки внутрь или, если потребуется, и внутривенно (10 мл 5% раствора хлорида калия, разведенного в 500 мл раствора Рингера или другого раствора, вводимого по 30—40 капель в минуту).

К препаратам, обладающим гиперкалиемическим эффектом, можно отнести *альдостероновые антагонисты* (спиронолактоны), содержащие калий лекарства, такие, как калиевая соль пенициллина и т. д.

Клинически лекарственные гиперкалиемии выражаются в изменении чувствительности (парестезии), наличии парезов и параличей, иногда восходящего типа, и главным образом в нарушениях со стороны сердца — брадикардии, аритмии, мерцании предсердий (в терминальной стадии). Характерны изменения электрокардиограммы: высокие с узкой основой волны T, лучше всего выраженные во II—V грудных отведениях, уменьшение до полного исчезновения волны P и нарушения внутрижелудочковой проводимости.

Лечение обусловленных применением лекарств гиперкалиемий требует сильного ограничения в потреблении продуктов питания, содержащих более значительные количества калия, назначения антагонистов калия — кальция, натрия (лактат или хлорид натрия), внутривенных вливаний концентрированных растворов глюкозы с инсулином — по 1 ЕД инсулина на 3 г глюкозы, приема катионообменных смол, например, резониума A и др. Наиболее мощным средством борьбы с тяжелыми гиперкалиемиями является гемодиализ при помощи искусственной почки и, на втором месте, перитонеальный диализ. Однако в практике при лекарственных гиперкалиемиях обычно не приходится прибегать к применению искусственной почки и перитонеального диализа.

Обмен кальция также может оказаться нарушенным в результате применения лекарственных средств. Продолжительное лечение кортизоном и АКТГ может привести к остеопорозу, а иногда и к переломам костей. Кроме того, могут наблюдаться признаки выраженной или латентной тетании.

Легкая степень гипокальциемии, обусловленная повышенным выделением кальция, наблюдается при лечении гепарином. Более высокие дозы могут привести к выраженному в различной степени остеопорозу и самопроизвольным переломам. И, наоборот, *тиацидные салуретики* угнетают выделение кальция с мочой до 50%. Предполагается, что этот эффект обусловлен повышенной реабсорбцией в канальцах. Угнетающим эффектом тиацидных диуретиков на выделение кальция можно воспользоваться для лечения гиперкальциурии и в некоторых случаях остеопороза, в частности, при продолжительном лежании. В таких случаях, однако, часто наблюдается резкое повышение концентрации кальция в плазме с последующей гиперазотемией.

В противовес тиацидным препаратам ряд *нетиацидных диуретиков*, в том числе фурантрил (лазикс, фураземид), этакриновая кислота, триамтерен, потенцируют выделение кальция с мочой, по всей вероятности, вследствие угнетения его всасывания в канальцах. В связи с этим эффектом желательно у больных с гиперкальциурией избегать лечения этими диуретиками.

Лечение вызванных лекарствами гипокальциемий может состоять во внутривенном введении кальция, витамина D или AT_{10}.

При введении больших доз витамина D, а также и при продолжительном лечении желудочно-кишечных заболеваний молоком и щелочами могут наступить гипокальциемические состояния с соответствующими изменениями в кровеносных сосудах, легких, почках и др. Для предупреждения этого, так наз. Milchalkali syndrom рекомендуют не злоупотреблять молочно-щелочным рационом у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОГО РАВНОВЕСИЯ

Лекарственные средства, применяемые даже в нормальных дозах, могут привести к нарушению кислотно-щелочного равновесия. Эти нарушения могут быть в двух направлениях: лекарственно обусловленный алкалоз и лекарственно обусловленный ацидоз.

Наиболее частыми причинами обусловленных лекарствами алкалозов, по данным Siemensen, являются следующие:

1. Прием салуретиков — больными с сердечной недостаточностью, гипертонией и циррозом печени.
2. Передозировка противокислотных средств — гидрокарбоната натрия, лактата натрия, THAM, а также и продолжительное применение щелочей больными язвой желудка или двенадцатиперстной кишки.
3. Потеря H^+ в результате обильной рвоты, вызываемой лекарствами.
4. Лечение кортикостероидами.

Наиболее частым из лекарственных алкалозов является *алкалоз, обусловленный приемом диуретиков.* Заболевания, требующие лечения салуретиками, часто протекают с вторичным гиперальдостеронизмом, который, в свою очередь, способствует развитию алкалоза.

Наряду с упомянутыми выше противокислотными средствами, принимаемыми в более высоких, чем нужно, дозах, алкалоз может быть обусловлен и солями слабых органических кислот, таких, как цитрат натрия при массивных вливаниях, большие дозы солей натрия и калия при применении антибиотиков. При метаболизме этих веществ могут образоваться щелочные продукты, нарушающие кислотно-щелочное равновесие.

При *лечении* метаболитных алкалозов следует учитывать их причины и механизм возникновения. В первую очередь нужно прекратить применение медикамента (диуретика, щелочных веществ и пр.), приведшего к нарушению кислотно-щелочного равновесия. При потере кислых валентностей и при электролитных отклонениях следует восстановить недостающие вещества. Этого можно добиться путем введения растворов KCl. При потере H^+ ионов их можно восстановить применением 0,1 HCl или хлорида аммония. Для лечения алкалозов применяют ингибиторы карбоангидразы, при помощи которых можно стимулировать выделение бикарбонатов и увеличить реабсорбцию водородных ионов. Таким образом можно воздействовать на алкалозы ретенционного типа. Когда же на-

лицо заболевание с признаками вторичного альдостеронизма, то можно назначать и антагонисты альдостерона.

Интенсивное лечение ртутными диуретиками и препаратами тиазидной группы может привести к выраженной гипохлоремии и явлениям гипохлоремического алкалоза. Последний можно успешно лечить при помощи хлорида аммония (по 6—8 г в сутки).

Обусловленный лекарственными средствами ацидоз можно вызвать применением интенсивной диуретической терапии, в особенности, если ей предшествовала подготовка хлоридом аммония. Чаще всего это наблюдается у больных с нарушениями функций почек. Поэтому, прежде чем приступить к лечению диуретическими средствами, нужно иметь ясное представление о функции почек и электролитном равновесии во избежание неприятных осложнений, связанных с нарушением кислотно-щелочного и электролитного равновесия.

Обусловленный лечебными средствами ацидоз может оказаться не особенно тяжелым, компенсированным, т. е. благодаря буферным системам и регуляторным механизмам величина pH крови поддерживается выше 7,36. Однако в тяжелых случаях эта величина может упасть ниже 7,36, т. е. может наступить декомпенсированный ацидоз.

Клиническая симптоматика ацидоза известна. При появлении ее признаков в сочетании с понижением уровня стандартного бикарбоната, а, возможно, и с наличием гиперкалиемии, следует предпринимать соответствующее лечение. В первую очередь прекращают введение лекарства, приведшего к нарушению кислотно-щелочного равновесия.

Для *лечения* можно использовать следующие лекарственные средства:

1. Подщелачивающие соли натрия и калия, применяемые отдельно или в комбинациях. Можно назначать гидрокарбонат натрия, лактат натрия, ацетат натрия, цитрат натрия, глюконат натрия и т. д.

2. Подщелачивающие соли кальция, как карбонат кальция, цитрат кальция.

3. THAM или трипйуфер.

При применении этих средств следует также учитывать функциональное состояние почек, так как при почечной недостаточности введение больших количеств этих лекарств может вызвать побочные явления, нарушающие водно-минеральный обмен: гипернатриемию, гиперволемию, гипертонию.

При здоровых почках прекращение введения препарата, приведшего к лекарственному ацидозу, улучшает состояние больного, и показатели нарушенного кислотно-щелочного равновесия сравнительно быстро приходят к норме.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Патев, Е. Съвр. мед.* 2, 1967, 136. — 2. *Heinz, R.* Erkrankungen durch Arzneimittel. Stuttgart, G. Thieme, 1966.

Дополнительная литература ко II русскому изданию

3. Baron, J. H., J. D. Nalbarro, J. D. H. Stater et al. *Brit. Med. J.*, 2, 1969, 793. — 4. Duarte, C. G. *Clin. Res.*, 15, 1967, 357. — 5. Griffith, G., G. Nicols, J. D. Asher et al. *J. Amer. Med. Assoc.*, 193, 1965, 91.— 6. Lichtwitz, A., R. Parker, D. Hioco et al. *Sem. Hóp.*, 37, 1961, 2350. — 7. Mattingly, D., C. Tyler, E. Bilton *Brit. Med. J.* 2, 1970, 498. — 8. Mohamed, S. D., B. S. Chapman, J. Crooks, *Brit. Med. J.*, 1, 1966, 1581.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ДВИГАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ОСТЕОПАТИИ

После широкого внедрения в практику лекарственных средств для лечения заболеваний, особенно медикаментов, предназначенных для интенсивного длительного применения, установили, что целых ряд их оказывает глубокое влияние на метаболизм костей, которые еще недавно считались инертными тканями организма. Одни из этих лекарственных средств понижают белковый и минеральный обмен в костях и обусловливают развитие генерализованных остеопорозов. Таким образом к известным уже остеопорозам, вызванным эндокринными причинами, недостаточным питанием, возрастными, инактивитетными, воспалительными факторами, относят и лекарственные остеопорозы, частота которых значительно превышает остеопорозы, вызванные другими причинами. Первое место среди лекарств, имеющих наибольшее значение в этиологии остеопорозов, занимают глюкокортикоидные препараты, антикоагулянты, главным образом гепарин, а также и декстран.

В других случаях некоторые лекарства оказывают такое влияние на метаболитные процессы в костях, что вызывают чрезмерное образование костного вещества – гиперостозы. Сюда относятся витамины А и D, а в последнее время и соли фтора, значение которых нарастает, несмотря на то, что их внедрение в терапию еще не очень широко.

В последнее время получены новые данные об активном участии в метаболизме костей ряда антибиотиков, первое место среди которых занимают тетрациклины, вызывающие так наз. тетрациклиновые остеопатии.

Наибольшее клиническое значение среди различных видов лекарственных остеопатий имеют кортизоновый и гепариновый остеопорозы, а также и тетрациклиновая остеопатия.

КОРТИЗОНОВЫЙ ОСТЕОПОРОЗ

Неблагоприятное влияние на костный скелет *глюкокортикоидов* стало известным, после того как были подробно изучены побочные явления у больных, продолжительно лечившихся высокими дозами этих препаратов. Установлено, что под влиянием глюкокортикоидов нарушается как белковый, так и минеральный обмен в костях. Одним из первых исследований этого вопроса было изучение Black и сотр. (1). Позднее были опубликованы и другие сообщения (1, 60, 61).

Этиологическое значение производных кортизона было установлено не только на основании клинических наблюдений. Оно подтвердилось и тем фактом, что применение АКТГ, стимулятора эндогенной продукции глюкокортикоида, также может вызвать развитие остеопороза. Кроме того, болезнь Иценко—Кушинга, вызываемая эндогенной сверхпродукцией глюкокортикоида, всегда сопровождается остеопорозом идентичного характера. Интересно, что применение глюкокортикоидов вызывает развитие выраженного остеопороза чаще всего при наличии признаков сверхдозировки — при появлении синдрома гиперкортицизма (кушингоидный синдром). Неблагоприятное влияние глюкокортикоидов на метаболизм в костях подтверждается экспериментальными исследованиями Urist и Deutsch (69).

Возникновение кортизонового остеопороза зависит от нескольких факторов. Первое место среди них занимает вид препарата. Это заболевание может развиться после применения всех видов производных, но чаще всего дексаметазона (декадрона). Для развития остеопороза значение имеет также размер дозы и продолжительность ее применения. Кортизоновый остеопороз устанавливают у 50% больных, длительно лечившихся гормонами. Однако описываются также случаи быстрого возникновения заболевания после применения умеренной дозы в течение продолжительного срока. Для развития заболевания в таких случаях имеет значение наличие предрасполагающих к проявлению остеопороза условий — неполноценного (в отношении белков) питания, неподвижности, ревматоидного артрита, менопаузы, пожилого возраста и др.

С *патогенетической точки зрения* важное значение имеет тот факт, что наступающие в костном скелете изменения под влиянием экзогенно введенных в организм или эндогенно продуцированных глюкокортикоидов идентичны; это указывает на то, что механизм их действия одинаковый. Под влиянием глюкокортикоидов нарушается равновесие между ассимиляцией и диссимиляцией в костной ткани. Разрежение костного вещества вызывается, с одной стороны, пониженной продукцией белковой матрицы кости вследствие угнетения функциональной активности остеобластов и, с другой стороны, усиленной резорбцией уже образованной матрицы вследствие катаболического действия глюкокортикоидных препаратов. Деминерализация кости имеет вторичный характер. Уровень кальция в сыворотке крови не претерпевает существенных изменений. Более ясно выражена тенденция к гипофосфатемии, сопровождаемая нередко понижением активности щелочной фосфатазы, что является выражением пониженной активности остеобластов.

Клиническая картина характеризуется болями и изменениями в костях. Боли появляются прежде всего в области спины и поясницы, а в дальнейшем по мере развития процесса становятся диффузными, охватывая и конечности. Интенсивность их постепенно нарастает до значительной, что нередко дает основание считать боли радикулитными, а при наличии ревматоидного артрита следует думать, что наступает обострение основного процесса, несмотря на интенсивное лечение кортикостероидами. Боли по времени своего появления предшествуют развитию типичных изменений в костях.

Поражения костей выражены остеопоротическими изменениями, которые обнаруживаются прежде всего в наиболее сильной степени в костях

осевой части скелета: в костях свода и основания черепа, особенно турецкого седла, в средней и нижней части грудного и поясничного отделов позвоночника. В процессе дальнейшей эволюции остеопороз постепенно охватывает другие отделы позвоночника, ключицы, ребра, пястные кости, плюсневые и тазовые кости, а позднее и длинные трубчатые кости. При далеко зашедших формах наступают значительные изменения позвонков — раздавливание и переломы, и то по поводу незначительных физических нагрузок. Эти изменения приводят к развитию кифоза или кифосколиоза и уменьшают рост больного иногда на 10—12 см. При далеко зашедших формах остеопоротического процесса повышается ломкость всех костей скелета. Она может быть настолько сильно выраженной, что наступают бессимптомно протекающие фрактуры, которые случайно обнаруживают при рентгенологическом исследовании. Некоторые авторы объясняют это явление обезболивающим действием глюкокортикоидных препаратов. Переломы зарастают благодаря образованию псевдомозоли из остеоидной ткани, пропитанной солями кальция, но без образования настоящей костной ткани. При далеко зашедших формах заболевания может развиться состояние, при котором подвижность больного сильно затруднена, а это может привести к значительной или полной неподвижности больного.

При лечении этими препаратами в детском возрасте может наступить задержка эпифизарного роста костей вследствие раннего срастания эпифизов с метафизами.

Раньше всего рентгенологические изменения обнаруживают в грудных позвонках. Узор их становится грубым, пространство между костными балочками расширяется. При тяжелых формах заболевания узор исчезает, они становятся гомогенными — так наз. стекловидные позвонки. Верхняя и нижняя поверхности позвонков сильно вдавливаются внутрь, что особенно выражено в области нижних грудных и поясничных позвонков, приобретают форму рыбьих позвонков, а при раздавливании форма позвонков может стать клиновидной. В противовес этим изменениям межпозвонковые хрящи становятся вздутыми, как-будто в них вводят воздух. Howland и сотр. (38) считают, что для кортикостероидного остеопороза характерен симптом краевой (маргинальной) конденсации позвонка — прозрачный позвонок, окруженный темной рамкой более плотных краев. Этому симптому они придают важное дифференциально-диагностическое значение для отличия от других остеопорозов позвоночника. Остеопороз черепных костей вначале бывает мелкоочагового характера. С развитием процесса он становится неравномерно пятнистым. При очень далеко зашедших формах турецкое седло становится настолько прозрачным, что на рентгенограммах его контуры не видны. Остеопороз длинных костей обнаруживают примерно у 4% больных. Он выражен истончением коркового слоя и разрежением губчатой ткани. Для *диагноза* имеют значение предшествующее лечение кортикостероидами, характерная локализация остеопороза и благоприятное воздействие на заболевание после отмены лечения.

Лечение состоит в немедленном прекращении приема кортикостероидов, назначении анаболических гормонов и солей кальция, а также и богатой белками пищи. Необходимо избегать резких движений и физических нагрузок, чтобы предотвратить появление переломов.

Прогноз заболевания благоприятный. В тяжелых случаях заболевания опасность переломов или сдавливания позвонков большая.

Профилактика состоит в отказе применять кортикостероиды при наличии состояний, предрасполагающих к возникновению остеопороза — пожилой возраст, недостаточное питание и пр. Когда приходится назначать высокие дозы этих препаратов в течение долгого срока, необходимо одновременно давать богатую белками пищу, соли кальция и анаболические гормоны.

ГЕПАРИНОВЫЙ ОСТЕОПОРОЗ

Применение гепарина приобретает все более широкое распространение в связи с лечением не только острых, но и ряда хронических заболеваний тромбоэмболического характера. При продолжительном применении гепарина были установлены многие побочные явления, которые не наблюдались при непродолжительном применении его. Среди них находится и остеопороз. В связи с продолжительным применением самого гепарина или других лекарств подобного действия при профилактике и лечении атеросклероза и инфаркта миокарда этот вопрос приобретает большое значение.

Клиническими и экспериментальными исследованиями доказано, что гепарин может быть *этиологическим фактором* возникновения остеопороза. Первыми Stinchfield и сотр. (67) обратили внимание на то, что гепарин замедляет образование костной мозоли, чем объясняется возможность развития гепаринового остеопороза. Наиболее тяжелые формы остеопороза развиваются у больных, принимающих долгое время высокие дозы гепарина, находясь при этом в вынужденном лежачем положении. Развитие остеопороза явно зависит от размера применяемой дозы. Из 107 больных, наблюдавшихся Griffith и сотр. (32), которые получали по 10 000 ЕД в сутки гепарина на протяжении от 1 до 15 лет, ни у одного не развилось остеопороза. Из 10 больных, однако, получавших гепарин в суточной дозе более 15 000 ЕД, у 6 развился тяжелый остеопороз со спонтанными переломами позвонков и ребер. Интервал от начала лечения до появления первых клинических симптомов заболевания варьировал от 6 мес. до 4 лет.

Патогенез. Предполагают, что существуют два механизма возникновения заболевания: угнетение образования нового костного вещества (67) или непропорционально повышенная резорбция кости вследствие прямого непосредственного воздействия на кость или через посредство паращитовидных желез. Клинические и экспериментальные исследования, однако, не подтвердили последнее предположение, так как не было установлено данных ни о повышенной функции паращитовидных желез, ни о нарушенной реабсорбции в почечных канальцах. Наоборот, эти исследования дали основание считать, что гепарин оказывает стимулирующий эффект непосредственно на систему, от которой зависит костная резорбция. Эти данные совпадают с установленным Goldhaber (30) фактом, что гепарин повышается костную резорбцию в тканевых культурах. В свою очередь, Asher (5) установил, что под его влиянием коллагенолитическая активность в костях повышается в 3—4 раза. Согласно

предварительным исследованиям (4), это вызвано повышением активности энзима коллагеназы вследствие понижения устойчивости лизосом костных клеток. Значение гепарина подтверждается и тем фактом, что мастоцитоз (пигментная крапивница) сопровождается такими же изменениями в костях (58). Подобные изменения обнаруживают и при болезни Марфана, и при болезни Гурлера, которые характеризуются значительным повышением уровня гепарина и других кислых мукополисахаридов (42). Это заболевания, которые, как и гепариновый остеопороз, следует считать болезнями лизосом (20).

Клинически первым характерным проявлением заболевания является боль в области спины и поясницы, которая у 50% больных настолько сильна, что сопровождается опистотонусом мышц. При рентгенографическом исследовании позвоночника в этих областях обнаруживают остеопороз, а иногда и переломы или раздавливание позвонков.

Производит впечатление, что среди биологических показателей величины РОЭ умеренно повышены. Не обнаруживают изменений в уровнях кальция, фосфора и щелочной фосфатазы в сыворотке крови. В моче количество выделенного гидроксипролина нормально, а кальция — повышено. При биопсическом исследовании устанавливают, что материал из костной ткани очень разрыхлен и хрупок.

Лечение заключается в немедленном прекращении приема гепарина и в назначении анаболических гормонов, солей кальция, пищевого рациона, богатого витаминами, солями кальция и белками.

Прогноз при своевременном прекращении лечения благоприятен. При далеко зашедших формах опасность появления переломов, деформаций отдельных позвонков или отделов позвоночника значительна.

ТЕТРАЦИКЛИНОВАЯ ОСТЕОПАТИЯ

Давно известен большой аффинитет тетрациклина к нормальной костной ткани. Совсем недавно стало известно, однако, что он может вызвать нарушение развития костей, вплоть до появления мальформаций. Bevelander (9) еще в 1959 г. обнаружил запоздание роста и развитие мальформаций и неполное обызвествление костей куриных зародышей под воздействием тетрациклина. Cohland и сотр. (по 9) обнаружили, что тетрациклин проходит через плаценту и откладывается в костях и зубах плода. У новорожденных пероральная доза 100 мг на кг веса в течение 10 дней вызывает замедление роста большеберцовой кости в длину на 40% по сравнению с нормальным. После отмены лечения скорость роста костей нормализуется. Интересны наблюдения Wallman и Hilton (71), установивших у 50 обследованных ими детей следующие изменения, вызванные лечением тетрациклиновыми препаратами: со стороны зубов — пигментацию эмали и дентина, гипоплазию эмали, развитие кариеса и др.; со стороны костей — задержку и скопление в костной ткани тетрациклина, замедление роста в длину в постнатальный период, обызвествление костей. Механизм этих изменений еще недостаточно хорошо изучен.

Имея в виду, что тетрациклин оказывает значительное воздействие на метаболизм в костях, следует избегать его назначения в период внутриутробного развития ребенка и в детском возрасте.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ АСЕПТИЧЕСКИЕ КОСТНЫЕ НЕКРОЗЫ

Асептический костный некроз или аваскулярный костный некроз — так называется образование некротического участка дегенеративного характера в эпифизах костей. Чаще всего его обнаруживают в головках бедренных, плечевых, пястных и плюсневых костей. Он может наступить первично или вторично. При первичных формах, какими являются, например, болезнь Лега—Кальве—Пертеса в молодом возрасте и болезнь Чандлера у взрослых, причина заболевания неизвестна. Вторичная форма наступает вследствие нарушения кровоснабжения кости в связи с некоторым основным заболеванием — повторяющиеся травмы, переломы костей, некоторые заболевания общего характера, как: гемоглобинозы, гемолитические анемии, болезнь Гоше, кессонная болезнь, острый люповисцерит, ревматоидный артрит и пр. Ряд наблюдений, проведенных в последние годы, показал, однако, что асептические костные некрозы, в основном развивающиеся в головке бедренной кости, могут наступить и при лечении большими дозами кортикостероидов.

Таблица 6

Вид заболевания	Число случаев
Ревматоидный артрит	34
Острый люповисцерит	13
Артрозы	3
Пузырчатка	3
Саркоидоз	2
Экзема	2
Капилляротоксикоз	2
Псориаз	1
Подагра	1
Легочные заболевания	1
Другие заболевания	8

Этиология. По мнению Heimann (35), первый случай костного некроза, по-видимому, наблюдали в 1952 г., однако, первый подробно изученный случай заболевания был описан Pietogrande и Mestromarino в 1957 г. (56). Sutton и сотр. (68) собрали до 1963 г. включительно всего 70 описанных в литературе случаев, среди которых 8 их собственных. Сюда относятся больные с самыми разнообразными заболеваниями, такими, как: ревматоидный артрит, коллагенозы, саркоидоз, артрозы, подагра, легочные болезни, а также и некоторые кожные заболевания (12, 13, 27, 31). Вид отдельных заболеваний, как и число наблюдаемых случаев с костным некрозом, приведены в табл. 6.

Перечисленные заболевания требуют длительного лечения более высокими или меньшими дозами кортикостероидных препаратов. С другой стороны, из таблицы видно, что асептические некрозы чаще всего наблюдаются при лечении больных ревматоидным артритом и коллагенозами (около $^2/_3$ всех больных). В связи с этим правильно ставится вопрос об основном этиологическом факторе, который приводит к возникновению заболевания, — о кортикостероидах или об основном заболевании, по поводу которого они применяются. При рассмотрении различных заболеваний, приведенных в табл. 6, становится ясным, что костные некрозы наблюдаются не только при ревматоидном артрите и коллагенозах (которые, как известно, могут сами по себе вызывать некроз костей), но и при заболеваниях, которые не вызывают некрозов костей, как, например, кожные болезни, артрозы, подострый бактериальный эндокардит, легочные заболевания и др. Число больных перечисленными заболе-

ваниями значительно — оно составляет около 1/3 заболеваний, указанных на этой таблице. Как видно, основное заболевание само по себе не может быть этиологическим фактором возникновения асептических костных некрозов. Кроме того, согласно Edström (24), асептические костные некрозы наступают самопроизвольно у больных ревматоидным артритом только при наличии длительного (не менее 10 лет) активного воспалительного процесса. Кроме того, по продолжительности заболевания их можно разделить на две группы. В первую группу входят больные, у которых лечение кортикостероидами начато вскоре после появления первых клинических признаков ревматоидного артрита, а асептический костный некроз наступил через несколько месяцев или несколько лет после начала лечения. Вторую группу составляют больные, у которых активная фаза ревматоидного артрита существует долгие годы, но асептический кожный некроз развился после применения кортикостероидов для лечения. Только у второй группы больных может появиться сомнение относительно этиологического значения проводимого лечения. Сам факт, однако, что асептические кожные некрозы возникают при чрезвычайно широком круге разнообразных основных заболеваний, леченных кортикостероидами, но значительно чаще при ревматоидном полиатрите и коллагенозах, свидетельствует от том, что эти заболевания являются предрасполагающим фактором для их возникновения. Некоторые авторы сомневаются в этиологическом значении кортикостероидов, имея в виду большое разнообразие их дозировки и длительности применения этих препаратов, при которых наступал костный некроз (88). Однако приводимые этими авторами доводы несостоятельны, так как такое же возражение можно сделать и в отношении появления осложнений после применения и других медикаментов. Не следует пренебрегать различием в индивидуальной переносимости лекарств, которая иногда бывает значительной и придает разнообразный облик этим осложнениям у разных больных. Значение вида применяемого кортикостероидного препарата также не особенно большое. Более существенное значение имеют применяемая доза и длительность лечения. Sutton и сотр. (68), однако, не придают большого значения размеру дозы, так как не устанавливают строгой корреляции между дозой, частотой и скоростью появления, а также и тяжестью клинических проявлений. Только у одного из их больных доза была выше средней. Не играет существенной роли и способ применения — пероральный или парентеральный. Это же можно сказать и в отношении различий по полу.

Самый короткий интервал, который наблюдали от начала лечения до появления первых клинических признаков костного некроза, — 3 недели, а самый длинный — от 54 до 96 недель.

Патогенез заболевания не выяснен. Предполагают, что в основе его лежит нарушение кровообращения в костях, и без того незначительное в области эпифизов, ввиду немногочисленности и отсутствия связи конечных артериальных разветвлений с другими сосудами. Нарушение вызывается повышенной вязкостью и повышенной свертываемостью крови в связи с лечением кортикостероидами. Johnson (40) считает, что длительное лечение высокими дозами кортикостероидов вызывает развитие васкулита (индуцированный кортизоном васкулит), который именно ответствен за нарушение кровообращения в костях. Нет оснований счи-

гать, что в основе костного некроза лежат механические моменты — компрессивные переломы, наступившие в связи с остеопорозом. Этим механизмом легко можно объяснить развитие остеонекроза головки бедренной кости, но нельзя объяснить остеонекроза головок других костей, особенно плечевой и пястных, которые не подвергаются механической нагрузке под влиянием веса тела.

Патологоанатомическая находка бывает различной в зависимости от стадии заболевания — развитие костного некроза, разрастание грануляционной ткани, а затем образование фиброза. При секвестрации инфаркта образуются поверхностные узуры с неравными краями. Суставной хрящ остается незатронутым, так как он имеет собственное кровоснабжение.

Клинически асептический костный некроз характеризуется двумя признаками — болью и ограничением движения. Позднее могут развиться атрофии мышц. Боль локализуется обычно в области пораженного участка кости. В некоторых случаях, однако, она может иррадиировать по протяжению конечности и сопровождаться спазмами мышц. При поражении головки бедренной кости боль может локализоваться только в коленном суставе. Чаще всего боли наступают медленно и прогрессирующе усиливаются. Они сильнее всего выражены в начальной, некротической стадии заболевания, после чего постепенно ослабевают. Serre и Simon описывают, однако, случай, когда клинические проявления наступили сразу, остро (62).

Движение ограничивается в различной степени — иногда до состояния полной неподвижности. Наступает хромота, которая иногда бывает значительной. При поражении головки бедренной кости абдукция, аддукция и ротация ноги ограничены.

Клинические признаки заболевания сохраняются на протяжении нескольких месяцев до года, после чего постепенно исчезают.

Из описанных до сих пор 70 случаев у 69 больных были поражены головки бедренных костей (чаще обоесторонне, чем односторонне), у 3 больных были одновременно поражены одна или обе головки плечевых костей. У одного больного была поражена только одна головка плечевых костей.

У больных ревматоидным артритом очень часто заболевание поражает одновременно и головки пястных костей.

При лабораторных исследованиях не обнаруживают специфических изменений.

Характерна рентгеновская находка. Она зависит от размеров и стадии поражения и может отсутствовать в начальной, некротической стадии заболевания, когда именно боль наиболее сильна. Первые рентгенологические проявления обычно наступают в стадии реваскуляризации. В области вертлужной впадины они характеризуются уплотнением кости, в котором обнаруживают иногда очаги просветления. Изменения эпифизов пораженных костей состоят в появлении треугольной формы очага поражения, расположенного основанием к суставному хрящу, причем в нем можно обнаружить очаговые просветления. Когда образуется секвестр, налицо узура различной глубины с негладкими краями. В стадии выздоровления нередко обнаруживают артрозные изменения пораженных суставов.

При дифференциальном диагнозе следует иметь в виду туберкулезное заболевание сустава. Диагноз основывается на предшествующем лечении кортикостероидами, на отсутствии клинических и лабораторных данных на наличие туберкулезного заболевания, на благоприятной эволюции процесса, на результате проведенной в случае надобности костной пункционной биопсии.

Лечение состоит в немедленном прекращении приема кортикостероидов, в применении анаболических гормонов и сосудорасширяющих средств; движение следует ограничивать. При значительной деформации головки пораженной бедренной кости следует обсудить вопрос оперативного лечения — атропластики или артродеза. Это лечение дает хорошие результаты в 69% случаев.

Прогноз заболевания хороший. Оно излечивается в течение нескольких месяцев до одного года. В тяжелых случаях часто развиваются значительная деформация головки пораженной кости и вторичный артроз.

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ НЕВРОТРОФИЧЕСКИЙ РЕВМАТИЗМ

Под этим названием группируют своеобразные болезненные синдромы, связанные преимущественно с трофическими функциями нервной системы, которые сопровождаются сильными болями в пораженных частях тела и трофическими изменениями в соединительнотканых структурах и мышцах (периартриты, поражения сухожилий, утолщение и контрактуры фасций, атрофия мышц и пр.). Первые наблюдения этого своеобразного процесса были связаны с длительным применением барбитуратов. Однако лучше всего изучен невротрофический ревматизм, обусловливаемый применением противотуберкулезных химиотерапевтических средств. Это заболевание известно не только как лекарственный невротрофический ревматизм, но и под названием «лекарственный псевдоревматизм».

НЕВРОТРОФИЧЕСКИЙ РЕВМАТИЗМ, СВЯЗАННЫЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ХИМОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Первыми Brouet и Marche в 1961 г. сообщили о появлении болей в области верхних конечностей у больных, леченных изониазидом (так наз. синдром Бруе—Марша, по 47). Эти наблюдения были подтверждены McKusick и Hsu (по 47), Good и сотр. (31) и Lequesus и сотр. (43) в отношении изониазида и Morichan—Beauchant и сотр. (49) в отношении циклосерина. В более поздних исследованиях Brouet и Marche (14) уточнили клиническую картину этого заболевания, которая очень разнообразна и может напоминать клиническую картину ревматической полимиалгии плеча, периартрита плеча, синдрома «плечо-рука». Поражение дистальных частей конечности — склеродактилия, пальмарный фиброз — обычно наступает вторично.

Этиология. Во всех описанных до сих пор случаях этого заболевания больных лечили только изониазидом или комбинацией *противотуберкулезных химиотерапевтических средств* (этионамид, циклосерин, стрептомицин), в которую непременно включен и изониазид. Это доказывает, что изониазид в данном случае является основным этиологическим фактором, тогда как другие химиотерапевтические средства играют второстепенную роль — они только увеличивают его токсичность. Частота и скорость развития синдрома, как и тяжесть клинических проявлений, зависят прежде всего от применяемой дозы изониазида. Так, например, при дозе 5 мг на кг веса исключительно редко наблюдается развитие синдрома, тогда как при дозе 10 мг на кг веса, особенно в сочетании с этионамидом, число случаев возрастает несколько раз, достигая 2,75% всех леченных. Чем больше применяемая доза, тем короче латентный период до появления клинических проявлений; при высокой дозе длительность его около 5—6 недель, а при средней дозе — 15—20 недель. Самые тяжелые формы заболевания развиваются при применении очень высоких доз изониазида в комбинации с этионамидом или с этионамидом и циклосерином.

В появлении невротрофических признаков, по мнению многих авторов, играет роль целый ряд предрасполагающих моментов, как: неполноценное питание, дыхательная недостаточность, нередко развивающаяся у больных легочным туберкулезом, неподвижное положение при лежании, внутривенное применение лекарств и пр. Не следует пренебрегать также значением коронарных заболеваний, оперативных вмешательств на легких, охватывающих, в частности, париетальную плевру и перикард, применением пневмоторакса. Большее значение имеют острые, а не хронические поражения плевры и перикарда. Локализация туберкулезного процесса в верхушке легкого имеет гораздо большое значение, чем другие локализации. Не установлена связь между локализацией туберкулезного заболевания и пораженной рукой. Наличие заболеваний в области малого таза и позвоночника способствует развитию болезни.

Патогенез заболевания — спорный вопрос. Так как подобные проявления наступают и в связи с другими лекарственными воздействиями (люминал, дифенилгидантоин, антитиреоидные средства и пр.), а также и при некоторых других заболеваниях, как: стенокардия, инфаркт миокарда, легочные болезни и пр., то в данном случае нельзя согласиться с наличием специфического возбудителя. Налицо синдром, который может появиться под влиянием различных причин. Еще нет удовлетворительного объяснения механизма появления этого синдрома. Steinbrocker считает, что синдром «плечо-рука» является рефлекторной холодовой дистрофией, вызванной рефлекторными воздействиями, идущими из различных зон тела. Эти воздействия вызывают невровегетативные нарушения диэнцефального происхождения, которыми обусловливаются также и трофические изменения. По мнению Kahlmeter, периартрит плеча с цервико-брахиальной невралгией является в сущности невритом симпатического нерва. Более правдоподобное объяснение дают Brouet и Martche (14). Они считают, что под влиянием лечения противотуберкулезными химиотерапевтическими средствами наступает общее заболевание метаболитного характера вследствие недостатка витаминов B-комплекса, которое очень напоминает пеллагру. В пользу этого мнения

говорит и характерная симптоматика синдрома, которая состоит из желудочно-кишечных расстройств, полиневрита, обусловливающего миалгии и сухожильные ретракции, из энцефалопатии, которая иногда может развиваться очень тяжело, и кожных проявлений. Такая концепция подтверждается наблюдением того, что под влиянием витамина B_6 уменьшаются токсические проявления изониазида, а под влиянием витамина PP — они вообще исчезают. Недостаток витамина B_6 в организме способствует развитию этих проявлений (10). Лишь в последнее время механизм этой зависимости стал известным. Новые исследования показали, что противотуберкулезные химиотерапевтические средства, в частности изониазид, являются антивитаминами, главным образом витаминов B_6 и PP. Именно поэтому нарушения, наступающие под их влиянием, весьма сходны с нарушениями при пеллагре. Противотуберкулезные средства оказывают влияние и на энзимы, принимающие участие в метаболизме аминокислот: декарбоксилазы, аминооксидазы и пр. Они активно вмешиваются и в процесс освобождения и деградации серотонина и катехоламинов, а также и в обмен глютаминовой кислоты. Эти факты дают возможность понять причину неврологических осложнений при авитаминозах B_6 и PP, при которых метаболитные нарушения расстраивают обмен как аминокислот, так и медиаторов. Некоторые авторы считают причиной нарушения обмена серотонина — повышение его уровня вследствие нарушения расщепления, что вызывает периферические нарушения и фиброз. Эта гипотеза оказалась, однако, неправдоподобной, так как метисергид, одно из самых мощных серотониновых средств, одновременно является и склерогенным агентом. Это говорит о том, что механизм действия противотуберкулезных средств весьма сложен и поражает не только обмен серотонина, но и катехоламинов и ряда энзимов группы В-комплекса. Под влиянием этих нарушений выборочно поражаются некоторые центральные и периферические нервные функции, такие, как: вазомоторная реакция, болевая чувствительность, нервные функции, связанные с обменом воды, аминокислот и других веществ. Патогенетический механизм очень сходен с механизмом акродинии, которая также является энцефалопатией с нейро- вегетативными проявлениями.

Клиническая картина весьма разнообразна. Она характеризуется проявлениями невротрофического ревматизма, поражающего гораздо чаще верхние конечности, желудочно-кишечными нарушениями, похуданием, кожными явлениями и энцефалопатией.

Поражение руки может наступить в виде периартрита плечевого сустава, изменений в кисти и синдрома «плечо-рука».

В одних случаях периартрит плечевого сустава может выражаться только болью как единственным признаком заболевания (I тип клинической формы). Речь идет о постоянной, острой, стреляющей боли со спонтанными пароксизмами, в основном появляющимися ночью. Они наступают и под влиянием усиленного движения, а также и утром при вставании с постели. В других случаях боль протекает подостро и постепенно усиливается. Однако чаще всего наблюдается и ограничение движения руки. Ротация, абдукция, поднятие и отведение руки вперед и назад при неподвижном положении лопатки невозможны. Функциональная недостаточность вызвана не болью, так как она не исчезает даже под влиянием самых сильных аналгетиков, а поражением сухожилия

m. supraspinatus и сухожилия длинной головки двуглавой мышцы (II клиническая форма). При исследовании устанавливают, что все плечо сильно болезненно, особенно в передне-боковой области. Каждая попытка активных или пассивных движений усиливает боль. Введение опиатов ослабляет боль, но не устраняет ограничения движений. В некоторых случаях заболевание получает форму блокированного плеча (III клиническая форма). Для него характерно ограничение движения при отсутствии или при наличии слабой боли. Эта форма обусловлена ретрактильным капсулитом.

Одностороннее или двустороннее поражение кистей рук устанавливают примерно в 50% случаев, самостоятельно или одновременно с поражением плечевого сустава. У $^2/_3$ больных оно бывает поздним проявлением, а у $^1/_3$ — начальным проявлением заболевания. В одних случаях такое поражение наступает постепенно, охватывая прежде всего пальцы под формой парестезий, с характерным усилением ночью и онемением утром (I клиническая форма). Парестезии — характерное проявление невротрофического ревматизма, вызванного изониазидом. Эта клиническая форма не отличается существенно от обычных парестезий. После отмены лечения признаки ее быстро исчезают.

В других случаях, кроме парестезий, могут быть налицо и боли. Боли бывают постоянными, интенсивными, стреляющими, поражают кисти и лучезапястный сустав. Появляются более или менее выраженный отек, легкая эритема и характерное сильное потение. Такая «акродиническая рука» очень чувствительна при прикосновении к ней. Ее трудно заставить двигаться вследствие сильной боли и контрактур мышц (II клиническая форма). Эта клиническая форма наступает одновременно с поражением плечевого сустава. После прекращения лечения боли и вазомоторные явления быстро проходят, но парастезии иногда остаются на долгое време.

У $^1/_5$ больных поражение кисти руки наступает под формой фибротендинита (III клиническая форма). Фибротендинит развивается сравнительно быстро, часто под формой ладонного апоневрозита (болезнь Дюпюитрена) и реже под формой двустороннего ретрактильного фибротендинита сгибателей пальцев.

Синдром «плечо-рука» наблюдается почти у половины больных как начальное, быстро наступающее проявление или же развивается постепенно и прогрессирующе в разгаре заболевания. Чаще он бывает двусторонним.

Нижние конечности поражаются редко и не столь типично. Поражение их характеризуется появлением болей в стопах, икроножных мышцах, коленных и тазобедренных суставах. Описываются случаи с развитием болезни Lederhose и Lepcyronie, обычно вместе с болезнью Дюпюитрена. Это говорит о том, что поражения могут быть генерализованными.

Независимо от клинической формы заболевания при неврологическом осмотре обнаруживаются парадоксальная гипестезия при уколе, скрытое изменение глубокой чувствительности и понижение силы рефлексов. Эти изменения вызваны периферической невропатией, выраженной под формой дистального мультиневрита. Он обусловливает боли и парестезии, предшествующие болевому синдрому. Когда к этим проявле

ниям присоединяются и вазомоторные реакции, развивается так наз. акродиническая форма заболевания. Этому мультиневриту обязаны перемежающиеся или постоянные миалгии, как и наступающие в поздних стадиях болезни ретракции сухожилий.

Энцефалопатия может сопровождаться, кроме обычных психотических проявлений, прежде всего меланхолией и адинамией, и более тяжелыми проявлениями, как, например, маниакально-депрессивным психозом. Своим характером она напоминает в значительной степени энцефалопатию при метаболитных заболеваниях, особенно при пеллагре. За ее счет отдают не только психические проявления, боли, но и нарушения пищеварения.

Для нарушений пищеварения характерны анорексия, боли в подложечной области, рвота, расстройство пассажа в кишечнике и др. К ним обычно присоединяется и потеря веса. Более чем у половины больных эти расстройства бывают самым ранним признаком заболевания, вследствие чего являются сигналом для тревоги. Они вызывают большой интерес, так как в данном случае речь не идет об обычном феномене непереносимости со стороны слизистой желудка (они наступают независимо от способа применения медикамента), а считаются самым ранним признаком наступающей энцефалопатии, так как по своему характеру очень напоминают нарушения при авитаминозе В-комплекса.

Изменения в коже и слизистых чаще всего развиваются под формой себореи, классических симптомов авитаминоза B_2. Также наблюдаются ангулярный стоматит, глоссит, паротит и другие признаки, классические симптомы при недоедании. Реже они имеют вид пеллагроидной эритемы, которая появляется только при подвержении действию солнечных лучей. Нередко устанавливают и гинекомастию, впервые описанную Guinet и сотр. (33) у больных, леченных изониазидом.

Заболевание само по себе не вызывает изменений биологических показателей крови — количество лейкоцитов и соотношение между отдельными видами их, протеинограмма и др. нормальны. РОЭ нормальна или слегка ускорена.

При рентгенографии костей нередко обнаруживают слабый остеопороз в области пораженной конечности.

Диагноз ставят на основании предшествующего лечения противотуберкулезными химиотерапевтическими средствами, на основании характерной клинической картины и эволюции, а также и быстрого улучшения изменений после отмены лечения.

В дифференциально-диагностическом отношении следует иметь в виду цервико-брахиальный плексит, ревматоидный артрит и ревматическую (ризомелическую) полимиалгию. Последние два заболевания легко исключить на основании сильно положительных биологических показателей, особенно сильно ускоренной РОЭ, положительных латексовой пробы и пробы Ваалера—Роза. Кроме того, при ревматической полимиалгии процесс локализуется только в области мышц плечевого и тазового пояса. Для этого заболевания не является характерным поражение дистальной части конечностей, как и появление мышечных атрофий.

Лечение состоит прежде всего в немедленной отмене противотуберкулезных средств и только в крайнем случае в значительном уменьшении их дозы. После прекращения лечения наступает быстрое улучшение

всех проявлений заболевания, в том числе психических и со стороны пищеварительной системы. Парестезии и миалгии скорее всего исчезают в области верхних конечностей. Особое внимание следует обратить на улучшение режима питания, причем пищу следует обогатить витаминами и белками. В свежих случаях заболевания применение высоких доз никотиновой кислоты и витамина B_6 может вызвать выраженный, но непостоянный эффект. В застарелых случаях с наличием ретрактильного капсулита или ладонного фибротендинита показано применение кортикостероидов, сосудорасширяющих средств и кинезитерапии.

Прогноз благоприятен при своевременном прекращении лечения противотуберкулезными средствами. В таком случае проявления невротрофического ревматизма в течение нескольких недель полностью исчезают. Если же лечение не прекращают своевременно, то восстановление длится гораздо дольше и нередко бывает неполным. Ввиду того, что появление нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта по времени предшествует наступлению других симптомов заболевания, то прекращение лечения именно в этом периоде оказывается наиболее благоприятным для полного излечения больных. Отсюда и необходимость знать последовательность проявления симптомов заболевания и предупреждающее значение нарушений желудочно-кишечного тракта, чтобы своевременно отменить лечение противотуберкулезными средствами. При окончательно развитых фибротендинитах и апоневрозите процесс необратим, несмотря на отмену лечения.

НЕВРОТРОФИЧЕСКИЙ РЕВМАТИЗМ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ БАРБИТУРАТОВ (БАРБИТУРОВЫЙ РЕВМАТИЗМ, ГАРДЕНАЛОВЫЙ РЕВМАТИЗМ)

Заболевание впервые описали Beriel и Barbier в 1934 г. (8). Это сообщение сначала встретили скептически и предали забвению на долгое время. Существование барбитурового ревматизма было подтверждено лишь в последние годы, особенно после того, как установили, что гидралазины могут вызвать биологические изменения, подобные изменениям при остром люповисцерите, а изониазид — привести к развитию невротрофического ревматизма.

Этиология. В литературе описываются два типа барбитурового ревматизма. К первому типу относят больных эпилепсией, длительно леченных *барбитуратами*. О появлении подобных осложнений у таких больных сообщали еще Maillard и Benard (45) в 1925 г. и Maillard и Thomazi в 1931 г. (46), но они не могли объяснить сущности процесса. Второй тип ревматизма развивается у больных, у которых этиологическим фактором могут быть только барбитураты. При таком положении ставится вопрос о выяснении этиологического фактора у больных первой группы. Какой момент играет существенную роль — заболевание эпилепсией или интоксикация барбитуратами? Ряд авторов обращает внимание на высокую частоту эпилепсии у больных невротрофическим ревматизмом — 6 случаев среди 16 больных Rauvault и Durand (60) и 8 случаев из 25 больных, наблюдаемых van der Korst (70). Всех этих больных, однако, лечили и барбитуратами. Действительно, Arlet и сотр. (3) описывали боль-

ных невротрофическим ревматизмом, при лечении которых не применяли барбитуратов, а это показывает, что эпилепсия сама по себе может привести к развитию указанного синдрома. Однако перечисленные выше данные говорят о том, что он развивается гораздо чаще и в более тяжелой форме у больных, леченных барбитуратами. Наличие другой группы больных невротрофическим ревматизмом, которых лечили барбитуратами не по поводу эпилепсии, а других заболеваний — бессонницы, невроза и пр., подтверждает этиологическое значение этого лекарства. Оно подтверждается также и наблюдением, что отмена лечения барбитуратами быстро приводит к регрессии проявлений заболевания, на что обратили внимание еще Beriel и Barbier (8). Van der Korst и сотр. (70) приводят еще один, существенного значения, аргумент — из 25 больных синдромом «плечо-рука» 25 лечились долгое время гарденалом. По Ravault и Durand (60), однако, токсический эффект барбитуратов в таком случае выражен наиболее сильно при одновременном наличии и других этиологических факторов, которые могут самостоятельно, хотя и редко, вызвать развитие невротрофического ревматизма, как: эпилепсия, опухоль мозга, инфаркт миокарда, туберкулезный процесс в верхушке легкого и пр.

Размеры дозы имеют важное значение для проявления синдрома и тяжести клинической картины. Maillard и Thomazi (46) описывают случай острого развития синдрома вследствие резкого увеличения доз лекарства. Arlet (3) считает, однако, что малая доза, применяемая продолжительное время, также может привести к развитию этого синдрома.

Патогенез заболевания невыяснен. Ни клинические, ни фармакологические исследования, проводимые до сего времени, не помогли разгадать сущности этой болезни. С патогенетической точки зрения интересны два факта: 1. Частота появления заболевания при наличии болезней, связанных с поражениями мозга, что подтверждает патогенетическое значение последних. 2. Возникновение под влиянием барбитуратов биологических изменений, подобных явлениям при остром люповисцерите (74), а в соединительной ткани — подобных изменениям при склеродермии. Это ставит вопрос о том, не лежат ли в основе барбитурового ревматизма такие же или подобные метаболитные нарушения, наступающие под влиянием изониазида и других противотуберкулезных средств. Предположение о наличии подобных нарушений в сущности всего лишь гипотеза, так как оно не подтверждено никакими клиническими или экспериментальными исследованиями.

При гистологическом исследовании в начальной стадии заболевания обнаруживают в сухожильных влагалищах и ладонном апоневрозе воспалительные инфильтраты в виде узлов, состоящих из лимфоцитов. В далеко зашедшей стадии как сухожильные влагалища, так и ладонный апоневроз сильно утолщены и фиброзированы.

Клиническая картина заболевания очень похожа на картину невротрофического ревматизма, вызванного противотуберкулезными химиотерапевтическими средствами, однако отличается от нее следующими особенностями:

1. Верхние конечности поражаются наиболее часто под формой синдрома «плечо-рука», а кисть — или под формой ладонного апоневрозита (болезнь Дюпюитрена), или артрита с болью и ограничением движений в пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставах.

В тяжелых случаях к этому присоединяются деформация под формой гиперэкстензии и сильное ограничение движения, близкое к анкилозу. Картина очень сходна с картиной ревматоидного полиартрита, отличаясь от нее отсутствием отека, рентгенологических изменений в суставах и наличием нормальных биохимических показателей (лейкоцитоз, РОЭ, электрофореграмма, латексовая проба и пр.).

2. Второй особенностью клинической картины является частое поражение тазобедренных суставов; согласно Arlet и сотр. (3), это наблюдается у 8 из 10 больных, леченных ими. Иногда поражение тазового пояса наступает раньше, чем верхних конечностей. Оно характеризуется болями в ягодичной и паховой областях и ограничением абдукции бедер. В некоторых случаях эти изменения выражены сильно, а в других — их следует искать при исследовании больного.

При рентгенологическом исследовании нередко обнаруживают слабые остеопоротические изменения в области плечевого и тазового пояса.

Дифференциальный диагноз проводят с цервико-брахиальным плекситом, ревматоидным полиартритом и ревматической полимиалгией (см. Невротрофический ревматизм).

Лечение проводится такое же, как при невротрофическом ревматизме, связанном с употреблением противотуберкулезных химиотерапевтических средств. Прежде всего следует немедленно отметить лечение барбитуратами. Полезным бывает применение АКТГ и производных кортизона. Прогноз благоприятен. Влияния синдрома быстро исчезают после отмены лечения. Значительно медленнее исчезают все симптомы у больных эпилепсией, по поводу которой проводилось лечение барбитуратами.

НЕВРОМИОПАТИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ СИНТЕТИЧЕСКИМИ ПРОТИВОМАЛЯРИЙНЫМИ СРЕДСТВАМИ

Первое описание этого заболевания дано Bureau и сотр. в 1963 г. (15). Затем появились публикации ряда других авторов (7, 18, 29, 92), что значительно способствовало расширению знаний о патогенезе и клинической картине этой болезни. В 1963 г. Humphrey и Rewcastle провели первое исследование под электронным микроскопом этой миопатии (по 18).

Проведенные до настоящего времени клинические исследования подтвердили *этиологическую роль синтетических противомалярийных средств*, прежде всего хлорохина (резохина), в развитии заболевания. Эта роль была подтверждена экспериментальными исследованиями на животных, проведенных Nelson и Fitzguh (51). Существенную роль в появлении заболевания играют размеры применяемой дозы и длительность лечения. Оно развивается обычно при применении суточной дозы хлорохина 500 и более мг на протяжении месяцев и очень редко при дозе 250 мг. Нет описаний случаев заболевания при лечении дозами менее 250 мг в сутки.

Остается открытым вопрос о предрасполагающих моментах, способствующих развитию заболевания. Ведутся споры, в частности, о зна-

чении явных или латентных поражений почек, наступивших в связи с основным заболеванием (ревматоидный артрит, люповисцерит и др.), которые могут привести к замедленному выведению медикамента из организма.

Патогенез заболевания еще невыяснен. Высказываются различные предположения. Ведутся споры относительно патогенетической роли основного заболевания, так как половина описанных больных хлорохиновой невромиопатией больны острым люповисцеритом. Этот факт интересен тем, что известна склонность к поражению мышц при этом заболевании, и то в виде вакуольной дегенерации, сходной с наступающей под влиянием лечения хлорохином (52). Однако тот факт, что описываемая невромиопатия может наблюдаться и у больных рядом других заболеваний, подвергавшихся длительному лечению высокими дозами хлорохина, показывает, что эти заболевания играют не основную, а всего лишь дополнительную, предрасполагающую роль. Предположение о непосредственном токсическом действии препарата также не подтвердилось.

Первыми Whisnant и сотр. (72) обратили внимание при проведении электромиографических исследований на то, что по сути дела эта миопатия является невромиопатией, так как налицо данные одновременного поражения как мышечных волокон, так и нервных разветвлений. Стараясь найти общую причину этих поражений, они высказывают предположение, что синтетические противомалярийные средства нарушают энзимные системы гликогенолиза. Это предположение, как бы оно ни было вероятным, остается гипотезой, так как еще не доказано окончательно.

Гистологическая находка характеризуется прежде всего вакуольной дегенерацией саркоплазмы мышечных клеток при отсутствии каких бы то ни было явлений воспалительной реакции. Обильные вакуо полльностью или отчасти заполняют мышечные клетки. Их можно обнаружить также в эндотелиальных и адвентициальных клетках капилляров, а иногда и в цитоплазме лейкоцитов. При сильном увеличении оптического и особенно электронного микроскопа устанавливают, что вакуоли в сущности являются очагами некроза, содержащими липопротеины, фосфолипиды, углеводы, в частности большие количества гликогена. Проводя по этому поводу подробные гистологические и энзимологические исследования, Garcin (29) не находит сходства ни с одной из известных форм гликогеноза. При исследовании под электронным микроскопом устанавливают отсутствие аномалий в структуре миофибрилл и ядер сарколеммы, за исключением очень редких случаев. Описанные изменения наблюдаются только при тяжелых и далеко зашедших формах заболевания. При легких формах они не выражены или могут вообще отсутствовать. При экспериментах на животных изменения наблюдаются под формой дегенерации, некроза и фиброза, при отсутствии вакуолизации саркоплазмы мышечных клеток.

Клинически заболевание начинается мышечной слабостью, достигающей в тяжелых случаях до пареза мышц, расположенных в проксимальной части нижних конечностей. Оно распространяется постепенно и позднее на мышцы верхних конечностей, но редко охватывает мышцы туловища, шеи и лица. Вначале мышечная слабость выражается в затруднении движений конечностей при приеме пищи, причесывании волос,

движении вниз по лестнице и пр. Позднее дорсальная флексия стопы становится невозможной, в то время как плантарная флексия нарушается умеренно. Если в этот период не отменить лечения синтетическими противомалярийными средствами, то мышечная слабость в течение нескольких месяцев настолько усилится, что может наступить полная невозможность движения, особенно мышц бедер и ягодиц.

Обычно мышечная атрофия не развивается. Группы мышц спины, плеч, шеи, лица и дистальной части рук поражаются только в тяжелых случаях, и то в легкой степени. В таких случаях возможно поражение и сердечной мышцы, что выражается изменением ЭКГ. Сухожильные рефлексы страдают в различной степени. Рефлексы надколенника обычно налицо, рефлексы трехглавой мышцы ослаблены, а другие сухожильные рефлексы отсутствуют. Чувствительность обычно не изменяется. Изменение ее описано Garcin у одного из наблюдаемых им больных (29).

Невромиопатия наступает часто, но не обязательно одновременно с другими проявлениями хлорохиновой интоксикации, как, например, образование депо в роговице и сетчатке глаза, без наличия какого-либо параллелизма между теми и другими проявлениями.

Развитие невромиопатии не вызывает повышения температуры у больного, не оказывает влияния на лейкоцитоз, РОЭ и электрофореграмму. Уровень трансаминаз остается нормальным. У обследованного больного Begg и Simpson установили нормальное количество креатина и креатинина в моче, однако реакция Вассермана и сывороточный антинуклеарный фактор были положительными (7).

Электрофизиологическими исследованиями установлено, что: при стимуляции электрическим током наблюдается уменьшение амплитуды ответа и замедленная реакция, а также и появление гальванотонуса; на ЭМГ устанавливают реакцию нескольких видов: или чисто миогенного характера, или смешанную, указывающую на одновременное поражение нервных и мышечных элементов.

Диагноз ставится на основании наличия предшествующего лечения большими и применяемыми долгое время дозами синтетических противомалярийных средств, как и на основании характера клинической картины и изменений ЭМГ.

Дифференциальный диагноз проводить трудно только тогда, когда невромиопатия развивается у больных острым люповисцеритом, леченных длительное время синтетическими противомалярийными средствами.

Лечение состоит в немедленном прекращении приема хлорохина и назначении АКТГ по 60 ЕД в день в течение 10 дней с постепенным уменьшением дозы после этого. Уменьшение дозы хлорохина не приводит к улучшению состояния.

Прогноз благоприятен. Сила мышц восстанавливается всецело через 5—6 недель после отмены лечения. Другие проявления интоксикации хлорохином, как, например, ретинопатия, не претерпевают такого быстрого и выраженного улучшения.

КОРТИКОСТЕРОИДНАЯ МИОПАТИЯ

Впервые Zieler и сотр. в 1949 г., а затем Boland в 1950 г., A. Spaque и Power обратили внимание на некоторые мышечные явления, наступающие при лечении *кортикостероидами* (по 13 а). Клиническая картина заболевания, однако, была уточнена Freiberg и сотр. (28) в 1958 г., Dubois (21), Damshek и Rubio в 1958 г. (19), а также и Williams в 1959 г. (73). Позднее появились и другие сообщения. До конца 1965 г. был описан всего 71 больной, страдающий этим заболеванием.

Еще в первых сообщениях подчеркивалось этиологическое значение производных кортизона для развития миопатии. Тогда же обратили внимание на то, что появление заболевания связано с применением триамцинолона, откуда и происходит название «триамцинолоновая миопатия». Однако в 1959 г. Perkoff и сотр. (53) описали 7 случаев миопатии при применении нефтористых кортизоновых производных, и то у больных другими заболеваниями, а не ревматоидным полиартритом. Это сообщение рассеяло миф о триамцинолоновой миопатии и предположение, что она является проявлением ревматоидного полиартрита. Для развития заболевания значение имеет целый ряд факторов, первое место среди которых занимает вид препарата, размеры применяемой дозы и длительность лечения. Это видно из табл. 7.

Вид препарата	Число больных миопатией	Суточная доза	Продолжительность лечения до появления первых симптомов
Триамцинолон	47	30—60 мг	6 недель
Преднизон	14	40—100 мг	11 недель
Метазоны	7	3—5 мг	9 недель
Кортизон	3	100—400 мг	21 неделя

Из табл. 7 видно большое этиологическое значение фтористых производных кортизона (триамцинолона и метазонов), вызывающих миопатию в 70% случаев. Самое большое значение из них имеет триамцинолон, который приводит чаще всего (60% случаев) и быстрее всего к развитию миопатии, по сравнению с другими кортизоновыми препаратами, и то при применении умеренно больших доз. Преднизон является этиологическим фактором примерно в 20% случаев, метазоны — в 10%, а кортизон — в 4%. Не описываются случаи появления миопатии после применения метилпреднизолона и гидрокортизона. Этиологическое значение различных видов производных кортизона подтверждается также и экспериментальными исследованиями (26, 27-а).

Для развития миопатии, помимо вида препарата, имеет значение и применяемая доза лечебного средства. Это значение подчеркивается тем фактом, что миопатия чаще всего появляется у больных с ясными симптомами гиперкортицизма, обусловленными проводимым лечением, а эти явления — признак передозировки кортикостероидов. Все это дает основание считать, что артефициальная кортикостероидная миопатия идентична миопатии, возникающей при болезни Кушинга (примерно около 50% больных, по данным Plotz).

Скорость появления миопатии различна — от 3 недель до 2—3 мес. или 2 лет после начала лечения. Продолжительность этого срока в значительно большей степени зависит от вида применяемого препарата (срок короче всего при применении триамцинолона), чем от величины применяемой дозы и длительности лечения.

Миопатия чаще всего поражает женщин, независимо от вида основного заболевания, по поводу которого проводилось лечение кортикостероидами. Заболевание встречается часто. По данным Byers, оно наблюдается у 2% больных обоего пола, леченных этими препаратами (16).

Насколько ясно выражены вопросы этиологии, настолько невыясненными остаются вопросы, связанные с *патогенезом* заболевания. Предположение Kibourne и Horsfall (41), что налицо вирусная инфекция, обострившаяся под влиянием лечения кортикостероидами, не подтвердилось. Другие авторы (26, 64) придают значение недостатку калия, наступающему при лечении кортикостероидами. Однако при проведении исследования на животных и людях установлено, что калиемия нормальна или незначительно и непостоянно понижена (64). Кроме того, применение солей калия не предохраняет от возникновения миопатии, а при наличии ее не приводит к улучшению клинических и электромиографических изменений. Значение имеет и тот факт, что при миопатии вследствие недостатка калия часто поражается миокард, что очень редко наблюдается при кортизоновой миопатии. McLean и Shurr (44) высказывают предположение о роли фтора, однако, подобные мышечные проявления наступают только при массивной интоксикации, тогда как содержание фтора в кортикостероидах низкое, а, кроме того, миопатия наступает и при применении нефтористых производных кортизона. Другие авторы предполагают, что миопатию вызывает нарушение белкового и азотного баланса, которое наблюдается при использовании именно производных фтора. Из сказанного видно, что патогенетическая роль фтора не подтверждается, но и не выясняется, почему именно содержащие фтор производные кортизона, в частности триамцинолон, чаще вызывают миопатию, чем другие его производные. Также невыяснена причина поражения мышц преимущественно в проксимальной части конечностей.

Патологоанатомически кортикостероидная миопатия характеризуется дегенеративными изменениями мышечных волокон, а также аномалиями в их размерах, толщине и наличии полосатости. Эта дегенерация может быть грануленатозного, гиалинового, вакуольного или некротического типа. Количество межфасцикулярной жировой ткани часто увеличивается. Таким образом гистологическая картина очень пестрая, мозаичная, отличающаяся от картины при неврогенных процессах. Наряду с дегенеративными изменениями, обнаруживают данные на восстановление ткани. В нервных разветвлениях не наступает изменений. Воспалительная реакция наблюдается только тогда, когда она происходит от основного заболевания (ревматоидный артрит, острый люповисцерит и пр.). В таких случаях, однако, в гистологической находке преобладает дегенеративный процесс.

В одних случаях *клинические проявления* заболевания выражены ясно, а в других — едва улавливаются и их следует выявлять путем систематического исследования. Наиболее ранним и характерным признаком заболевания является понижение силы мышц проксимальной

части конечностей. Это выражено в одних случаях трудностью при подъеме и спускании по лестнице, в других — при перемене положения из состояния сидя в состояние стоя, или из положения лежа в положение сидя или стоя. Больной встает, поворачивая тело при помощи рук. В тяжелых случаях может наступить значительное затруднение при ходьбе. Ввиду этого повторяющиеся падения больного служат тревожным симптомом, указывающим на заболевание вследствие лечения кортикостероидами. Болезнь наиболее характерно, раньше и тяжелее всего охватывает мышечные группы таза и бедер — поясничные мышцы, ягодичные, четырехглавую мышцу, аддукторы бедра и пр. Нередко поражаются икроножные и малоберцовые мышцы. Второе место по частоте занимают поражения мышц плечевого пояса и проксимальной части руки — по литературным данным приблизительно в 50% случаев. Поражение обычно проявляется в умеренной степени, в затруднении абдукции и поднятии рук, т. е. при туалете головы, приеме пищи, при взятии предметов, расположенных высоко. В тяжелых случаях признак Гоуерса может быть положительным — голова не может держаться в прямом положении вследствие слабости шейной мускулатуры. Остальные скелетные мышцы редко заболевают. В тяжелых случаях, хотя и редко, поражения могут быть генерализованными и приковывают больного к постели. Не наблюдаются поражения висцеральных мышц. Поражения мышц симметричны. В далеко зашедших случаях наблюдается четко выраженная амиотрофия. Отсутствуют неврологические проявления сенсорного характера. Рефлексы сохраняются или слегка ослаблены. При постукивании мышцы получают размазанный рефлекс, подобный наблюдаемому на денервированной мышце под влиянием гальванического тока. Функциональное состояние сфинктера не нарушается. Изменений электромиограммы не устанавливают.

Обычно заболевание протекает без миалгий и мышечных крамп. Только отдельные авторы (53) описывают наличие болей, которые нельзя объяснить основным заболеванием, по поводу которых проводилось лечение кортикостероидами.

Среди биологических изменений следует обратить внимание на гиперкреатинурию, хотя она наблюдается только у 50% больных, как бы парадоксально это ни было. Почему она отсутствует у другой половины больных, пока что нельзя с точностью объяснить.

Согласно Perkoff, характерным признаком является гиперкреатинемия, обнаруживаемая у всех больных (53). Уровень креатинина в сыворотке понижен. Изменения креатинурии и креатинемии — неспецифический признак, который устанавливают во всех случаях поражения мышц. По данным Sorague и сотр. (по 13 а), их обнаруживают и под влиянием лечения кортикостероидами при отсутствии осложнений со стороны мышц. Уровень сывороточных трансаминаз всегда нормальный. Только в отдельных случаях можно обнаружить немного сильно выраженную гипокалиемию (13-а).

Электромиографическим исследованием изменения миогенного типа устанавливают только в $^2/_3$ случаев. При произвольном сокращении мышц наступает очень большое число мелких контракций, не соответствующих примененному усилию. Таков характер электромиограммы и тех мышц, в которых не установлены клинические данные поражения. Указанные

изменения миогенного типа трудно поддаются толкованию, так как они неспецифичны. Возникают эти изменения при самых различных поражениях мышц, а, согласно Yates (76), и при лечении кортикостероидами при отсутствии клинических и гистологических данных на наличие миопатии. Таким образом электромиографические данные имеют диагностическое значение только в комплексе с клиническими данными.

Диагноз ставят на основании клинических данных, предшествующего лечения кортикостероидами и гистологической находки.

При *дифференциальном диагнозе* следует иметь в виду миопатию Невина (по 13-а), известную также под названием «менопаузная мышечная дистрофия». Согласно Garcin и Lepresle (29), речь идет о дегенеративном процессе, склонном к некротизированию, который является чисто моторным процессом и поражает симметрично все 4 конечности, и то главным образом их проксимальные части. Эта миопатия наступает спонтанно и ее лечат кортикостероидами, но она не вызвана их применением.

Хлорохиновая миопатия также может по своему течению напоминать кортизоновую миопатию. Однако существуют значительные различия между этими двумя заболеваниями, и то по существу: хлорохиновая миопатия является невромиопатией, вследствие чего при электромиографическом исследовании наблюдаются изменения миогенного и неврогенного типа; при гистологическом исследовании обнаруживают вакуольную дегенерацию и отложение гликогена.

Отличить это заболевание от ревматической полимиалгии нетрудно, так как последняя сопровождается характерной и очень сильной болью, преимущественно в плечевой области, а также и очень сильным ускорением РОЭ. Под влиянием лечения кортикостероидами проявления ее очень быстро регрессируют.

Дифференциальный диагноз затрудняется и тогда, когда признаки кортизоновой миопатии присоединяются к проявлениям основного заболевания, каким чаще всего является какой-нибудь коллагенсз. Например, при ревматоидном артрите обнаруживают дегенеративные изменения мозаичной формы и воспалительные инфильтраты, располагающиеся в интерстиции в виде тяжей, приблизительно у 15% больных. Эта миопатия отличается от кортизоновой по гистологической картине и по тому, что на нее хорошее влияние оказывают кортикостероиды.

Лечение состоит прежде всего в отмене кортикостероидов и проведении легких физиолечебных процедур и массажей.

Для *эволюции* заболевания характерно быстрое обратное развитие процесса после отмены лечения глюкокортикоидными препаратами. Срок периода излечения различный — от 2—3 недели до 5 месяцев. Он значительно короче при раннем, и то полном, прекращении лечения. При уменьшении дозы применяемого препарата вдвое он может длиться около 7 месяцев, а при замене одного препарата другим — до 4 месяцев. Описаны самый короткий срок излечения — 2 недели, а самый длинный — 2 года. Выздоровление всегда полное, за исключением отдельных случаев, когда могут остаться ограниченные скрытые мышечные атрофии или электромиографические изменения. Персистирующая миопатия описана только в одном случае Hagström (по 13-а).

ЛЕКАРСТВЕННАЯ НЕВРАЛГИЧЕСКАЯ АМИОТРОФИЯ ВЕРХНЕЙ КОНЕЧНОСТИ (СИНДРОМ ПАРСОНАЖА И ТУРНЕРА)

Клиническая картина синдрома наиболее полно была описана Parsonage и Turner в 1948 г. (по 6), откуда и ведет свое название.

Этиологическими моментами считают перенесение тяжелых инфекционных заболеваний, оперативные вмешательства, физическое переутомление и, особенно, частое применение вакцин. Болезнь чаще поражает молодой возраст — от 20 до 40 лет, предпочтительнее мужчин.

Патогенез заболевания еще невыяснен.

Клинические проявления заболевания наступают остро после вакцинации. Они характеризуются болями, параличом пораженных мышц и амиотрофией.

Болезнь развивается внезапно, без продромальных явлений и лихорадки, охватывая область лопаток и спины и иррадиируя к плечам, шее, задне-наружной поверхности плечевой части рук. Сила боли очень велика, а продолжительность — от нескольких дней до нескольких недель. После исчезновения боли наступают параличи, охватывающие мышцы плечевой области и плечевой части руки. Позднее развивается амиотрофия и исчезают рефлексы этих мышц. Сенсорные нарушения в пораженных областях обнаруживают почти в 50% случаев.

Острая стадия заболевания длится около 3 недель. Эволюция может быть монофазной, непродолжительной, но может быть и многофазной, волнообразной. Параличи проходят чаще всего за 1—3 года, но это может произойти в гораздо более короткий срок.

Лечение в острой стадии болезни проводят кортикостероидами, а затем физиолечебными средствами и массажами.

СИНДРОМ ЛЕКАРСТВЕННОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ (ЛЮПОИДНЫЙ СИНДРОМ, LE-СИНДРОМ)

Синдром лекарственной красной волчанки характеризуется клиническими и биологическими проявлениями, напоминающими изменения при диссеминированной красной волчанке, наступающие при применении ряда медикаментов. Среди них самое большое значение имеют: *гидралазины* (12, 48, 50), изониазид (37, 74, 84, 88), *сульфаниламиды* (2), некоторые *антибиотики* (пенициллин, стрептомицин, тетрациклин и др.), *противосудорожные средства, производные мезантоина* и *диона* (37, 74, 81, 87), лекарства, вызывающие иммунологические изменения в организме (37), прокаинамид (34, 83), фенилбутазон, *производные тиоурацила* и пр.

Заболевание возникает чаще всего при наличии латентной красной волчанки или соответствующего предрасположения. В таком случае после отмены лекарственного средства признаки синдрома не всегда исчезают. В других случаях после длительного применения некоторых из перечисленных выше медикаментов синдром может развиться и при

отсутствии предрасположения организма. Тогда его изменения обычно исчезают полностью после отмены лекарственного средства.

Синдром чаще всего проявляется и выражен в наиболее типичной форме при применении гидралазинов для лечения гипертоников (так наз. гидралазиновый синдром). Из производных гидралазина самое большое значение в этом синдроме имеют гидралазинхлоргидрат (апрессолин) и 1—4-дигидразинофталазин (непрессол).

Гидралазиновый синдром впервые описан в 1953 г. J. D. Morrow и сотр. (50) у гипертоников, леченных апрессолином. В качестве характерных явлений автор указывает на лихорадку, полиартрит и кожные сыпи. В 1954 г. Dustan, Taylor, Corcoran и Page (по 2) обнаруживают впервые клетки Hargraves в крови больных этим синдромом. Наиболее подробно и углубленно изучили это заболевание Alarcon–Segovia и сотр. (2). До сих пор в литературе описано около 100 случаев заболеваний, главным образом среди гипертоников в возрасте старше 40 лет. Чаще заболевают женщины (отношение 32:18), так же, как и острым диссеминированным люповисцеритом. Болезнь развивается у 8-13% гипертоников, леченных высокими дозами гидралазиновых препаратов. По данным Alarcon–Segovi и сотр. (2), в 75% случаев суточная доза была выше 200 мг. Pigeon и Genest (57) также находят, что синдром развивается после длительного применения более высоких доз гидралазина — их больные в среднем в течение 17 месяцев получили всего 275 г. Имеет значение также и продолжительность лечения. Чаще всего синдром наступает через 3 месяца после начала лечения. Это, однако, не является правилом, так как имеются сообщения о возникновении заболевания после значительно более короткого срока — менее месяца после начала лечения у 13 из 50 обследованных больных Alarcon–Segovia (2). Однако болезнь может наступить и спустя длительный период времени, даже через 8 лет после начала лечения.

Perry (55) устанавливает связь между тяжестью гипертонии и возникновением синдрома. Так, например, у больных злокачественной гипертонией и азотемией он обнаруживает синдром в 13% случаев, у больных злокачественной гипертонией без азотемии — в 5,9%, а у больных доброкачественной гипертонией — в 1,2%. Автор обращает внимание на тот факт, что синдром чаще всего развивался у больных гипертонией, на которых проведенное лечение гидралазинами оказало хорошее воздействие. Остается невыясненным вопрос, что имеет большее значение — клиническая форма гипертонии сама по себе, или повышение уровня применяемых для лечения гидралазинов в крови вследствие замедленного выведения их из организма, связанного с поражением почек.

Патогенез люпоидного синдрома не выяснен. Предлагают различные гипотезы для его объяснения: сверхчувствительность организма к медикаменту [Raynold и Coldwell (по 82)]; образование комплексного антигена, составленного из медикамента и некоторых клеточных протеинов (86); аутоиммунный механизм, согласно Schulman (63).

Особое значение для возникновения синдрома придают существующему предрасположению — люпусному диатезу, который обнаруживают приблизительно у 3/4 больных (85). При наличии такого предрасположения гидралазины играют роль ключевого момента в возникновении синдрома (2). Люпусный диатез не равнозначен острому люпо-

висцериту. Он всего лишь выражение тенденции к его возникновению. Характеризуется ускоренной РОЭ, лейкопенией, гиперпротеинемией, гипергаммаглобулинемией, артралгиями и артритами, дисковидной волчанкой и пр. В некоторых случаях синдром может протекать латентно. В молодом возрасте люпусный диатез может самопроизвольно перейти в острый люповисцерит, который в таких случаях имеет очень тяжелый ход. В пожилом возрасте он нередко протекает латентно и проявляется под влиянием некоторых факторов — прежде всего лекарственных средств. В таких случаях люпоидный синдром протекает легко и проявления его в известной степени отличаются от изменений при остром люповисцерите. Различной степенью выраженности люпусного диатеза объясняются различия в степени выраженности синдрома, в применяемой дозе медикамента и в длительности его применения. Именно у больных, у которых синдром развился на почве предшествующего люпусного диатеза, болезнь начинается раньше, чем через месяц после начала применения лекарственного средства, в суточной дозе менее 200 мг, у него слабо выражена тенденция к спонтанному излечению. На основании этих данных можно сделать заключение, что тяжесть и время возникновения синдрома зависят от выраженности предшествующего люпусного диатеза.

Люпусный диатез обнаруживают приблизительно у 10% больных гипертонией. Синдром может наступить также и у лиц без предшествующих данных на развитие такого диатеза. Это дает основание ряду авторов проводить поиски интимного механизма возникновения синдрома в фармакологических особенностях препарата. По структуре гидралазины напоминают антигистамины, но отличаются от них по некоторым фармакологическим свойствам. Метаболизм их не вполне выяснен. С соединениями многих металлов (железо, магний, кальций и др.) они образуют стойкие соединения и приводят к пониженной утилизации этих соединений и недостатку их в организме. Эти свойства приближают их к другим соединениям группы гидразидов — изониазиду, ипрониазиду, пиримидиновым базам. Гидралазины ускоряют реакцию свободных сульфгидрильных групп протеинов с протеиновыми бисульфидными связями, в противовес солям золота и хлорохину, угнетающим эту реакцию. Гидралазины оказывают угнетающее действие и на некоторые энзимы, в частности, на моноаминооксидазу и дигидроксифенилаланиндекарбоксилазу, энзимы витамина B_6, а также и на энзим-гистаминазу, предохраняющую гистамин от распада. В моче больных, которые длительное время принимали гидралазины, обнаруживают такие же метаболиты, как у больных ревматоидным полиартритом; это показывает, что они активно участвуют в обмене веществ в соединительной ткани. На основании этих данных считают, что интимный механизм действия гидралазинов состоит в создании метаболитных нарушений путем воздействия на энзимные системы. Это происходит легче при предрасположении организма к заболеванию, выражением чего является люпусный диатез, но труднее и после более длительного воздействия гидралазина, если такое предрасположение отсутствует.

При *гистологическом исследовании* кожи обнаруживают очаги некроза в коллагеновых волокнах. Ядра клеток в этих очагах фрагментированы. Эпидермис атрофирован, а соединительнотканый слой кожи инфильтрирован лимфоцитами. У некоторых больных обнаруживают

типичные ревматоидные узлы. В очаге люпусного поражения Dustan и сотр. (23) находят воспалительный инфильтрат, охватывающий всю толщу кожи и лимфоцитарную периваскулярную инфильтрацию.

В миокарде устанавливают наличие очагов фибриноидной дегенерации и фиброза, а в интерстиции — инфильтрацию мезенхимных клеток. В легких, почках и слизистой кишечника обнаруживают кровоподтеки. В тяжелых случаях может развиться нефрит типа «wire loop», а в надпочечниках — некротический ангиит. По своему характеру и распространению эти находки не соответствуют полностью изменениям, характерным для острого люповисцерита.

Данные экспериментальных исследований противоречивы. Некоторые авторы, как Siguеir и сотр. (86), Braverman и сотр. (по 82), сообщают, что им удалось воспроизвести в эксперименте этот синдром. Клинически воспроизведенный таким образом синдром характеризуется лихорадкой, похуданием, судорогами, поражениями почек и легких, но изменения со стороны кожи и суставов встречаются редко. Из биологических изменений чаще всего наблюдаются клетки Харграва, лейкопения, гиперпротеинемия. Другим авторам, однако, как Monier (86), Alarcon—Segovia (2), Harbinson и сотр. (78), не удалось воспроизвести этот синдром в эксперименте на животных.

Клиническая картина люпоидного синдрома весьма полиморфна. Его признаки могут наступить остро или медленно, постепенно. В редких случаях синдром дает полную клиническую картину острого люповисцерита — лихорадку, полиартрит, кожные изменения, перечисленные выше характерные биологические признаки. Чаще всего клиническая картина неполная, с явлениями в основном со стороны суставов, или она выражена только фебрильной реакцией, лейкопенией или наличием LE-клеток. Часто встречаются субклинические формы, при которых налицо биологические изменения — клетки Харграва, гипергаммаглобулинемия, лейкопения и пр. Наличие антигидралазиновых антител было обнаружено только в одном случае Heine (79).

Из клинических проявлений синдрома наиболее часто наблюдаются артралгии, поражающие главным образом межфаланговые суставы, а затем локтевые, плечевые и коленные. Это сопровождается онемением, ригидностью и болями в мышцах. Объективные изменения в суставах — отек, ревматоидные узлы и пр. — появляются только в тяжелых случаях. Деформации не наступают. Рентгенологическим исследованием обнаруживают данные на синовит и очень редко остеопоротические изменения суставных концов костей. Очень часто отмечаются повышение температуры и потеря веса — у 11 из 17 больных, наблюдаемых Perry (55).

Кожные изменения чаще всего бывают выражены эритемой, пурпурой, папулезными сыпями на коже лица и головы, узелковой эритемой и пр. В тяжелых случаях кожные изменения могут быть совершенно сходными с изменениями при остром люповисцерите.

Часто обнаруживают незначительную полиаденопатию.

Иногда могут появиться полиневритные явления, связанные с недостатком пиридоксина. Часто обнаруживают изменения со стороны внутренних органов: плеврит, перикардит, поражение легких устанавливают приблизительно у 25% больных. Сплено- и гепатомегалия являются непостоянными признаками.

Изменения состава мочи обнаруживают только в самых тяжелых случаях, в отличие от острого люповисцерита, когда их устанавливают в 70% случаев.

Интересно наблюдение Perry (54), установившего, что больные злокачественной гипертонией, леченные высокими дозами гидралазинов, заболевают раком гораздо чаще, чем нелеченные ими.

Биологические изменения весьма характерны: умеренно тяжелая анемия, вызванная недостатком железа, вследствие связывания гидралазинов с железом и образования стойкого соединения; лейкоцитопения и тромбоцитопения, гипоплазия костного мозга. Dustan и сотр. (23) обращают внимание на изменение сывороточных протеинов — понижение альбуминов и увеличение глобулинов, главным образом альфа- и гаммаглобулинов. Perry (55) находит, что подобные изменения могут наступить под влиянием лечения гидралазинами и у больных без выраженных клинических признаков гидралазинового синдрома: у 11% — гиперглобулинемия, у 4,5% — лейкоцитопения и у 7% — анемия. Наличие антигидралазиновых антител обнаруживается очень редко; это не имеет значения для текущего диагноза, но имеет очень важное теоретическое значение, так как подтверждает предположение об аутоиммунном характере заболевания.

Гидралазиновый синдром выражается двумя клиническими формами: острой, протекающей с высокой температурой, сильно ускоренной РОЭ, лейкоцитопенией, полиартропатией, кожными проявлениями; подострой формой или формой с хроническим течением, при которой налицо характерные биологические изменения и только отдельные клинические признаки (артралгии или кожные проявления). Острая форма развивается у больных с предшествующим люпусным диатезом.

Дифференциальный диагноз следует проводить прежде всего с острым люповисцеритом, от которого синдром отличается по отсутствию изменений в моче и обратимости проявлений после прекращения лечения.

Лечение заключается прежде всего в немедленной отмене гидралазинов. В легких формах это обусловливает быстрое излечение. Однако при острых и тяжелых формах синдрома проявления его наблюдаются продолжительное время после отмены лечения. В таком случае необходимо проводить лечение, как и при остром люповисцерите, прежде всего препаратами кортикостероидов. Comens (по 2) рекомендует включить в лечение и соли магния.

Эволюция и *прогноз* благоприятны при легких клинических формах синдрома. Его проявления быстро регрессируют после прекращения лечения. В более тяжелых случаях, однако, некоторые из признаков могут задерживаться довольно долгое время. Shulman (63) сообщает, что лабораторные показатели могут оставаться положительными через 8 лет после отмены гидралазинов. Heildreth и сотр. (по 2) обнаружили у $1/3$ их больных длительное сохранение не только лабораторных показателей, но и некоторых клинических, как, например, гепатомегалии, артралгий и пр. Независимо от длительной задержки некоторых из признаков синдрома, прогноз его хороший. Только в редких случаях может развиться типичная картина острого люповисцерита с характерными для него эволюцией и прогнозом.

Появление *медикаментозного люпоидного синдрома после применения изониазида* описывают Zingale и сотр. (88) в 1962 г., Seligmann и сотр. (84) и др. Клиническая картина отличается некоторыми особенностями, как, например, частым поражением серозных оболочек — плевритом и перикардитом. Характерны и иммунологические изменения: наличие клеток Харграва и антинуклеарных антител, что обнаруживается при иммунофлюоресцентном исследовании. После прекращения лечения изониазидом наступает, хотя и медленно, полная ремиссия клинических признаков, однако иммунологические изменения в организме остаются еще на очень долгий срок времени.

Синдром лекарственной красной волчанки после применения прокаинамида

До 1965 г. Paine (83) собрал по литературным данным 12 описанных случаев того синдрома. Он развивается в среднем через 1—9 месяцев после начала лечения суточными дозами 1—2 г прокаинамида. У некоторых больных появлению синдрома предшествует непродолжительный продромальный период общего недомогания.

Клинически синдром сопровождается полиартропатией и частыми заболеваниями легких — пневмонией и плевритом. В отдельных случаях описывается доказанный при биопсии узловатый периартериит. Явлений со стороны почек, однако, не наблюдали. Иммунологические изменения хорошо выражены — клетки Харграва, положительная латексова реакция в $^1/_3$ случаев, наличие антинуклеарных антител примерно в 50% случаев.

Клинические проявления синдрома быстро исчезают после прекращения лечения, но биологические изменения задерживаются очень долго. В одном случае Debeire и др. (85) наблюдали, что через год после прекращения лечения иммунологические признаки все еще не показывали тенденции к исчезновению.

Синдром лекарственной красной волчанки после применения гидантоина и дионов

Производные гидантоина и дионы — противосудорожные средства, применяемые при лечении эпилепсии. Первый случай возникновения синдрома после применения этих средств описал Mischer (по 63) в 1963 г. Затем последовали сообщения ряда других авторов — Lindquist (81), Shulman (63), Holley (20) в 1964 г. наблюдал 4 детей-эпилептиков, леченных этими средствами, у которых развились типичные признаки синдрома. При обследовании семей этих детей автор установил в 41% случаев биологические аномалии, характерные для люпусного диатеза,— гипергаммаглобулинемию, антитиреоидные антитела, ложно положительную реакцию Вассермана и пр. Willske и сотр. (87) считают, что комбинация препаратов дифенилгидантоина с барбитуратами способствует развитию синдрома, так как химическое строение обоих лекарств сходно. Кроме того у подопытных животных барбитураты изменяют метаболизм дифенилгидантиона, что имеет известное значение как причина возникновения синдрома.

Клиническая картина люпоидного синдрома, возникшего после применения производных гидантоина и дионов, значительно более тяжелая, чем картина синдрома после применения изониазида или прокаинамида. Она напоминает картину диссеминированной красной волчанки, выраженной в различной степени — лихорадка, высыпания на коже и слизистых, полиаденопатия, полиартропатия. Обратимость синдрома изучена недостаточно. По-видимому, все же она не наступает полностью. Описанные случаи летального исхода указывают на возможность эволюции процесса в острый люповисцерит (81).

Заключение. Медикаментозный люпоидный синдром не является казуистической редкостью, а реальной опасностью при проведении лечения рядом медикаментов. Под их влиянием в организме наступают глубокие метаболитные и иммунологические изменения, приводящие к развитию выраженной в различной степени клинической картины. Вот почему признаки синдрома должен хорошо знать лечащий врач, иметь их в виду и следить за возможностью их появления. Важность синдрома увеличивается также и потому, что при несвоевременном прекращении лечения он может перейти в тяжелую форму, заканчивающуюся иногда летальным исходом.

В наиболее тяжелой форме и с клинической картиной, очень сходной с картиной люповисцерита, протекает синдром, вызванный применением гидралазинов и производных гидантоина и дионов. Под влиянием прокаинамида, изониазида и сульфаниламидов развивается значительно более легкая клиническая картина, которая быстро проходит после отмены медикамента.

Очень часто наблюдаются неполные клинические формы, характеризующиеся главным образом биологическими и иммунологическими изменениями — лейкопенией, гипергаммаглобулинемией, LE-клетками, антинуклеопротеиновыми антителами, иногда и явлениями со стороны кожи. Они могут наступать часто при применении и других медикаментов — пенициллина, сульфаниламидов, фенилбутазона, солей золота, производных тиоуразила, тетрациклина и пр.

Возникновение синдрома в большинстве случаев обусловлено наличием предрасполагающего момента — люпусного диатеза. Частота и тяжесть развития синдрома зависят, с одной стороны, от степени индивидуальной выраженности диатеза, а, с другой, — от вида медикамента, размеров дозы и продолжительности применения его.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Канган, Е. М. Клин. мед.*, 1967, 1, 72. — 2. *Alarcon-Segovia, D. et al. Medicine*, 46, 1967, 1, 1—3. *Arlet, J. et al. Rew. Rhumat.*, 1967, 4, 193. — 4. *Asher, J. D., S. F. Wood. Fed. Proc.*, 23, 1964, 550. — 5. *Asher, J. D. et al. Fed. Proc.*, 24, 1965, 211. — 6. *Auquier, L. Rev. Rhumat.*, 32, 1965, 8—9, 516. — 7. *Begg. T. B., J. A. Simpson. Brit. Med. J.*, 1, 1964, 770. — 8. *Beriel, L., J. Barbier. Lyon Med.*, 153, 1934, 77. — 9. *Bevelander, G. Brit. Med. J.*, 1963, 5322, 54. — 10. *Biehl, J. P., R. W. Walter. JAMA*, 156, 1954, 1549. — 11. *Black, R. H. et al. J. Chr. Dis.*, 5, 1957, 758. — 12. *Bloch-Michel, H. et. al. Rev. Rhumat.*, 26, 1959, 648. — 13. *Boxsenbaum, P. et al. JAMA*, 184, 1963, 362. — 13-a. *Braun, S. et al. Sem. Hop.*, 1965, 29/6, 1717. — 14. *Brouet, G., J. Marsh. Rev. Tubercul.*, 28, 1964, 5. — *Bureau, J. et al. Bull. Soc. Franç. Derm. Syph.*, 70, 1963,

280. — 16. *Byers, R. K. et al. Pediatrics*, 29, 1962, 1, 26. — 17. *Bywaters, E. G. et al* Can. Med. Ass. J., 91, 1964, 606. — 18. *Cost F., M. Bourel et al. Rev. Rhumat.*, 1965, 8—9, 522. — 19. *Damshek, W., F. Rubio, JAMA*, 167, 1968, 2117. — 20. *Danniel, J. E. et al.* Ciba Fondation Symposium on Lysosomes and Disease. Boston Little Brown, 1963, 423.

21. *Dubois, E. L. JAMA*, 167, 1958, 1580. — 22. *Dubois, E. L., L. Cosen. JAMA*, 174, 1960, 966. — 23. *Dustan, P. et al. JAMA*, 154, 1954, 23. — 24. *Edström, G. Acta Rheumat. Scand.*, 7, 1961, 151. — 25. *Ellis, J. T. Am. J. Path.*, 32, 1956, 993. — 26. *Ellis, J. T. Am. J. Path.*, 43, 1958, 993. — 27. *Epstein, N. N. et al. Arch. Dermat.*, 92, 1965, 2, 178. — 27-a. *Faludi, G. et al. Acta endocrinol.*, 45, 1964, 68. — 28. *Freyberg, R. H. Arth. Rheumat.* 1, 1958, 215. — 29. *Garein, R. et al. Rev. Neurol.*, 111, 1964, 177. — 30. *Goldhaber, P. Science*, 147, 1965, 407. — 31. *Good, A. E. et al. Ann. Int. Med.*, 63, 1965, 800. — 32. *Griffith, G. G. et al. JAMA*, 193, 1965, 2, 85. — 33. *Guinet, P. et al. Lyon Med.*, 189, 1953, 281. — 34. *Hahn, A. L. Miss. Med.*, 61, 1964, 19. — 35. *Heimann, W. G. New Engl. J. Med.*, 1960, 14, 672.— 36. *Heine, W. J., H. Friedmann. JAMA*, 182, 1962, 726. — 37. *Holley, H. L. Arth. Rheumat.*, 7, 1964, 684. — 38. *Howland, W. J. et al. Radiology*, 71, 1958, 1, 69. — 39. *Isdale, J. C. Ann. Rheumat. Dis.*, 21, 1962, 23. — 40. *Johnson, R. L. Arth. Rheumat.*, 2, 1959, 224.

41. *Kibourne, E. D., F. J. Hepsfall. Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 77, 1951, 195. — 42. *Larner, J. Ann. Rev. Biochem.*, 31, 1962, 569.— 43. *Lequesue, N. et al. Rev. Rhumat*, 33, 1966, 727. — 44. *MacLean, K., P. Shurr. Lancet*, 1, 1959, 701. — 45. *Maillard, G., G. Renard. Presse méd.*, 1925, 33, 315. — 46. *Maillard, G., P. Thomazi. Presse méd.*, 1931, 39, 851. — 47. *Marche, J., P. Chatard. Rev. Rhumat*, 1967, 1—2, 16. — 48. *Marc, De et al. Clin. Ped.*, 3, 1964, 308. — 49. *Morichan-Beauchant, J. Therapie*, 1954, 13, 212. — 50. *Morrow, J. D. et al. Circulation*, 8, 1953, 829. — 51. *Nelson, A. A., V. G. Fitzguh. Arch. Path.*, 45, 1948, 454. — 52. *Pearson, C. M., J. N. Yamazaki. Am. J. Clin. Path.*, 29, 1958, 455. — 53. *Perkoff, G. T. Am. J. Med.*, 26, 1959, 891. — 54. *Perry, H. M. Ann. Int. Med.*, 57, 1962, 441. — 55. *Perry, H. M. JAMA*, 186, 1963, 1020. — 56. *Pietrogrande, V., R. Kastromarino. Ortop. Traumat.*, 25, 1957, 791. — 57. *Piegeon, G., J. Genest. Can. Med. Ass. J.*, 83, 1960, 743. — 58. *Poppel, M. H. et al. Am. J. Röng.*, 82, 1959, 239. — 59. *Ravault, P. P. et al. Lyon Med.*, 13, 1960, 847. — 60. *Ravault, P. P., J. Durand. Rev. Lyon Med.*, 1961, 10, 3.

61. *Rosenthal, J. S. et al. Arth. Rheumat.*, 7, 1964, 7, 502. — 62. *Serre, H. L. Simon. Acta Rheumat. Scand.*, 7, 1961, 265. — 63. *Shulman, N. R. Ann. Int. Med.*, 60, 1964, 506. — 64. *Smith, S. G. et al. Arch. Path.*, 49, 1950, 185. — 65. *Soler-Bechara, J. Arch. Int. Med.*, 112, 1964, 4, 462. — 66. *Somner, A. R., M. C. Hagan. Brit. Med. J.*, 1964, 67. *Stinchfield, F. E. et al. J. Bone Joint Surg*, 38a, 1956, 270. — 68. *Sutton, R. D. et al. Arch. Int. Med.*, 112, 1963, 3, 594. — 69. *Urist, M. R., N. M. Deutsch. Endocrinology*, 66, 1964, 805. — 70. *Van der Korst, J. K. et al. Ann. Rheumat. Dis.*, 25, 1965, 553. — 71. *Wallman, J. D., H. B. Hilton. Lancet*, 1962, 1, 827. — 72. *Whisnant, J. P. et al. Proc. Mayo Clin.*, 38, 1963, 501. — 73. *Williams, R. S. Lancet*, 1, 1959, 698. — 74. *Wilske, K. R. et al. Arth. Rheumat.* 8, 1965, 260. — 75. *Zingale, B. B. et al. Arch. Int. Med.*, 112, 1963, 63. — 76. *Yates, D. A. Ann. Rheumat., Dis.*, 22, 1963, 342.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ГЛАЗ

Лекарственные поражения глаз встречаются часто, но они все еще недостаточно хорошо изучены. Обусловливающий их механизм не всегда одинаков. Сравнительно давно известна и хорошо изучена непереносимость (идиосинкразия, аллергия и анафилаксия) при местном применении целого ряда лекарственных средств. Она может проявляться как к самому медикаменту, так и к его растворителю или к основе, на которой составлены различные глазные и кожные мази.

Топические дерматиты, конъюнктивиты и кератоконъюктивиты наблюдаются при применении многих лекарств и косметических средств. Они проявляются сразу же при первом употреблении лекарства, спустя некоторое время или через более длительный период времени после его применения. Не всегда можно сказать с уверенностью, вызвана ли наступившая сразу после первого применения лекарства реакция врожденной непереносимостью (идиосинкразия) или же постепенной и незаметной сенсибилизацией вследствие приема микродоз того же медикамента с пищей и др.

Ряд лекарственных средств вступают в связь с белковыми молекулами протоплазмы. Это приводит к фиксации указанных химических соединений в тканях и патологическим пигментациям. Подобные отложения наблюдаются при продолжительном введении капель серебряных соединений в конъюнктивальный сак и после длительного приема хлорохина и некоторых мышьяковистых препаратов и др.

Ряд лекарств, применяемых во внутренней медицине, неврологии и психиатрии, помимо общих явлений непереносимости, вызывают более или менее выраженную глазную симптоматику.

Большой практический интерес представляет развитие вторичной инфекции глаз, создание условий для превращения апатогенных микроорганизмом в патогенные и стимулирование микозных и вирусных инфекций под влиянием некоторых медикаментов. Бесконтрольное применение антибиотиков широкого спектра действия в виде глазных капель и мазей в сочетании с кортикостероидами приводит к учащению микотических и вирусных поражений роговицы. Уничтожая бактериальную флору (эффект антибиотиков широкого спектра действия) и угнетая локальный иммунитет (эффект, оказываемый кортикостероидами), эти препараты создают условия для развития грибков и вирусов.

Ввиду своего этиологического и клинического разнообразия лекарственные поражения глаз трудно поддаются классифицированию. В настоящем изложении будем руководствоваться преимущественно анатомическим принципом классификации.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ КОЖИ ВЕК И КОНЪЮНКТИВЫ

Лекарственные поражения кожи век не отличаются от поражений остальной кожи и подробно рассматриваются в другом разделе книги.

При всех более тяжелых поражениях кожи век принимает участие и конъюнктива. Возможно ее полное изъязвление. Позднее в месте язв образуется рубцовая ткань, свод конъюнктивы придергивается, образуется симблефарон, трихиаз и энтропион. Корнея, эпителий которой слущивается, изъязвляется, а впоследствии васкуляризуется поверхностно и становится совершенно мутной. Зрение частично или почти полностью нарушается (главные симптомы при синдроме Лайелла).

Следует отметить, что дерматиты и экземы кожи появляются и при длительном применении специфических глазных медикаментов: атропина, пилокарпина, эзерина, дикаина, сульфаниламидов, пенициллина и др.

Антикоагулянты, особенно синтетические, помимо того, что они угрожают развитием новых или увеличением уже имеющихся геморрагий, при продолжительном применении, даже в небольших дозах, приводят к выпаданию ресниц и бровей.

Конъюнктивы поражаются в большинстве случаев вследствие контактной непереносимости антибиотиков и других лекарственных средств. Они вызывают и характерные фолликулярные конъюнктивы («пилокарпиновый катар», «эзериновый катар»).

Особого внимания заслуживают *стрептомициновые конъюнктивиты*, встречающиеся среди медицинского персонала (медицинские сестры). Помимо кожных сыпей, у них наблюдается упорный конъюнктивит или кератоконъюнктивит, сопровождаемый невыносимым жжением глаз. Явления эти могут возникать при наличии минимальных количеств стрептомицина в воздухе (больничная палата), выделяемых леченными стрептомицином больными при дыхании. Лечение стрептомициновой аллергии у медицинского персонала (медицинских сестер) осуществляется трудно. Единственное средство борьбы с ней — трудоустройство страдающих стрептомициновой аллергией в больничные учреждения, где не используют стрептомицина.

Пенициллин при местном применении (глазные капли) может также вызвать развитие тяжелой формы конъюнктивита или кератоконъюнктивита. Поражения характеризуются сильным отеком век и хемозом конъюнктивы глазного яблока. Пенициллин, проникнув по слезному протоку в носовую полость и глотку, у сверхчувствительных больных может привести к развитию опасного для жизни отека гортани, удушья или тяжелого аллергического шока. Ввиду этого, как и обстоятельства, что водные растворы пенициллина нестойки и быстро инактивируются, пенициллин не следует назначать для местного применения в офтальмологии и его можно с успехом заменить сульфаниламидными каплями и мазями.

Остальные антибиотики, хотя и в более слабой степени, также могут вызывать явления общей и местной непереносимости.

Назначаемые в сочетании с кортикостероидами в виде капель или мазей антибиотики широкого спектра действия группы тетрациклина создают во флоре конъюнктивального сака биологический вакуум, который обычно заполняется болезнетворными грибками и вирусами.

Аллергические реакции при местном применении кортикостероидов, которые наблюдаются в редких случаях, по мнению Velhagen, обусловливаются прибавленными к кортизону антибиотиками. Kuckle (1962) описывает поражения эпителия после длительного применения препаратов кортизона. Описываются также тяжелые кератиты, заканчивающиеся перфорацией роговицы.

Адреналин и его новые, стабилизирующие растворы, применяемые для глазных капель, как Еppy и др., в редких случаях вызывают сильную гиперемию и появление боли в глазу. При продолжительном применении глазных капель, содержащих адреналин (часто в сочетании с сульфатом цинка), может появиться темная окраска конъюнктивы и роговицы вследствие активирования меланофоров.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ РОГОВИЦЫ

Первые сообщения о *хлорохиновой кератопатии* сделали Zeller и сотр. (1958), Calkine (1958), Gabinus и сотр. (1959), Позднее François и сотр. (1965) разработали в подробностях этот вопрос. Хлорохин и его производные сначала применяли в качестве противомалярийного средства. Позднее его начали широко применять при лечении коллагенозов. Тогда как суточная доза его как противомалярийного средства не превышала 0,05—0,10 г., при лечении коллагенозов назначали в течение 3—6 мес. суточные дозы по 0,25—0,50 г. После введения этих высоких доз и длительного их применения участились сообщения об осложнениях со стороны глаз, главным образом о поражениях роговицы, а в некоторых случаях и сетчатки.

Хлорохиновая кератопатия начинается легким диффузным отеком роговицы, что придает ей волнообразный вид. Позднее в глубоких слоях эпителия появляются нежные, порошковидные помутнения сероватого цвета. Они располагаются полосками, в основном по горизонтальному меридиану роговицы, и сначала бывают отдалены друг от друга, а на более далеко зашедших стадиях сливаются. У некоторых больных помутнения образуют спиралевидные розетки с центром, почти совпадающим с центром роговицы. Постепенно эти мутные включения из серых превращаются в коричневатые. Хлорохиновые поражения роговицы обратимы и после прекращения приема лекарства роговицы становятся прозрачными. Pau, исследуя при помощи ультрафиолетовых лучей отложения в роговице, заключает, что как в эпителии, так и по ходу корнеальных нервов именно откладывается хлорохин.

Тяжелые кератоконъюнктивиты развиваются при применении случайных *комбинаций препаратов йода с ртутными соединениями*. Чаще всего это наблюдается при введении к а л о м е л и в конъюнктивальный сак больных, принимающих внутрь й о д и д к а л и я или н а т р и я. Подобные поражения, однако, можно наблюдать и при назначении промываний глаз раствором сулемы или другими ртутными соединениями больным, принимающим йод.

Многие медикаменты при случайном попадании в глаз вызывают язвы или эрозии эпителия. Особенно опасны язвы, вызванные попаданием в глаза э м е т и н а. Они безболезненны и ввиду этого незаметно приводят к тяжелым осложнениям. Язвы роговицы, вызванные эметином, осложняются также и повышенным внутриглазным давлением.

Разъедающее действие оказывают и другие медикаменты — тинктура йода, спиртовые растворы, медный сульфат, сульфид цинка, сульфат цинка, ацетаты свинца и алюминия и многие другие, случайно попадающие в глаза.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ СЛЕЗНОГО АППАРАТА

Все средства, оказывающие на конъюнктивы и роговицу глаз раздражающее действие, вызывают усиленное слезотечение.

Угнетение слезной секреции наблюдается при применении парасимпатических средств (атропина и его производных), но это не имеет клинического значения.

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ЭКЗОФТАЛЬМ

Пучеглазие, сопровождаемое симптомами гипертиреоза, наблюдается у чувствительных к йоду индивидов — «йодизм».

Медикаментозный экзофтальм, сопровождаемый редким морганием, придергиванием верхнего века, недостаточностью конвергенции и другими характерными признаками тиреогенного экзофтальма, наблюдается у больных, принимающих тиреоидный гормон или препараты для похудания, содержащие соединения, которые активируют тиреоидную железу.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ЗРАЧКОВЫХ РЕАКЦИЙ И АККОМОДАЦИИ

Расширение зрачков — *лекарственный мидриаз* — под действием медикаментов наступает как при местном, так и при пероральном и парентеральном применении *парасимпатиколитических средств* группы атропина и скополамина. Часто назначаемые при язвенной болезни препараты, содержащие атропин, препараты против морской болезни и антипаркинсоновские средства могут вызвать расширение зрачков с отсутствующей или замедленной реакцией к свету. Наблюдается также и спастический мидриаз. Он вызывается раздражением окончаний симпатического нерва и наблюдается при введении в глаз кокаина, адреналина, веритола, циклопента, фоледрина. В гораздо более слабой степени спастический мидриаз развивается при пероральном приеме этих медикаментов.

Наиболее стойким мидриатическим эффектом обладает атропин. Однократное введение 1% раствора сульфата атропина в конъюнктивальный мешочек вызывает мидриаз, длящийся в течение 4—8 дней. Ввиду того, что атропиновый мидриаз нередко сочетается с повышенным внутриглазным давлением у людей, предрасположенных к глаукоме, необходимо быть осторожным при назначении атропина и содержащих его лекарств пожилым людям. Для непродолжительного расширения зрачка при офтальмоскопии используют более слабые и безопасные для глазного давления препараты, как: гоматропин, адреналин, фоледрин, мидрум.

Атропин, применяемый местно в виде капель, вызывает интоксикацию примерно у 3% детей вследствие индивидуальной непереносимости. *«Атропиновая непереносимость»* выражается покраснением кожи лица, появлением чувства сухости во рту и зеве, нервным возбуждением, тахикардией. Дети находятся в полузабытье, как пьяные. Эти явления исчезают после отмены медикамента. *«Скополаминовое опьянение»* наблюдается также у некоторых детей после закапывания скопола-

мина в конъюнктивальный мешочек. Дети становятся неспокойными, дезориентированными, у них появляются галлюцинации. Лечение состоит в отмене капель, содержащих скополамин.

Лекарственные парезы и параличи аккомодации могут наступить при применении парасимпатиколитических средств, относящихся к ряду атропина и скополамина. Атропин является наиболее верным циклоплегическим препаратом и его назначают для объективного исследования рефракции у детей и юношей. Больные, принимающие атропиновые препараты, нередко жалуются на невозможность выполнять работу вблизи глаз, читать и писать. Более слабое действие на аккомодацию оказывает скополамин в разведении 1:1000 и гоматропин в 5% растворе. Симпатикомиметические средства — адреналин, мидрум и др. — не вызывают существенного воздействия на аккомодацию. Нарушения ее наблюдаются и при приеме ганглиоблокеров и психоседативных средств.

К лекарствам, вызывающим сокращение зрачка *(лекарственный миоз)*, относят парасимпатикомиметические и симпатиколитические средства, применяемые в офтальмологической практике главным образом для лечения глаукомы. *Парасимпатикомиметические лекарства* — пилокарпин, эзерин, неоэзерин, ДФП, минтакол, фосфакол, карбохол и др. — являются инактиваторами или ингибиторами холинэстеразы. Их эффект как парасимпатикомиметиков косвенный — они разрушают или ослабляют действие холинэстеразы, и тем самым удлиняют действие естественного медиатора вегетативной нервной системы — ацетилхолина. *Симпатиколитические лекарства* — эрготин, резерпин, долантин, пантокаин и др. — не имеют существенного значения в развитии патологии зрачка.

Спазм аккомодации наблюдается при приеме токсических доз парасимпатикомиметических лекарств. Наиболее сильный спазм возникает при введении капель раствора эзерина в глаз. Некоторые синтетические соединения, производные органических фосфорных кислот, такие, как: минтакол, фосфакол, ДФП и др., и особенно тосмилен, превосходят действие эзерина в отношении его спастического эффекта на аккомодацию. При спазме аккомодации больные жалуются на то, что далекие предметы видны как в тумане, тогда как при чтении и письме зрение не нарушено. Продолжительное закапывание эзерина, минтакола, фосфакола или других мощных парасимпатикомиметиков приводит к отрыву пигментных зернышек от стромы радужки и оседанию их на задней поверхности роговицы. С другой стороны, пигментный эпителий зрачкового края подвергается гипертрофии с образованием пигментированных кист, которые могут, нарастая, достичь значительных размеров. Кисты бывают одиночными или множественными.

Продолжительное закапывание миотических средств, особенно мощных, ускоряет развитие катаракты в этом глазу. Виды на хороший хирургический успех после длительного медикаментозного лечения сильными миотическими средствами сильно понижаются. Спазм аккомодикации обычно сопровождается сильными головными болями. Преходящие спазмы аккомодации описаны и при приеме *сульфаниламидов* (Raufique), а в последнее время и при приеме *депосульфаниламидов*. Спазм аккомодации иногда наблюдается и при лечении диамоксом, как и при приеме противодиабетических средств, относящихся к ряду сульфанилмоче-

вины. Механизм спазма цилиарной мышцы при приеме сульфаниламидов еще не выяснен полностью. Ряд более старых авторов считают, что имеет место истинный спазм аккомодации, тогда как другие, более новые, объясняют изменения рефракции (ее миопизирование) осмотическими изменениями в цилиарном теле и хрусталике глаза.

ИЗМЕНЕНИЯ ВНУТРИГЛАЗНОГО ДАВЛЕНИЯ ПОД ВЛИЯНИЕМ ЛЕКАРСТВ

Парасимпатиколитические средства (атропин, белладонна, скополамин), как и все содержащие их в той или иной форме лекарства, могут вызывать повышение внутриглазного давления, даже вызывать глаукоматозную декомпенсацию с тяжелыми последствиями для глаз. У больных, страдающих болезнью Паркинсона, которые на протяжении десятков лет принимают препараты, содержащие атропин и белладонну, относительно редко развивается глаукома. Повышение внутриглазного давления может проходить под формой глаукомной декомпенсации, или как постепенное и умеренное повышение напряжения без особой субъективной симптоматики. Глаукомная декомпенсация начинается внезапно острыми болями в глазах и голове, позывами к рвоте, болями в брюшной области и тахикардией. Нередко общие жалобы затушевывают картину, и больные попадают в терапевтические отделения с диагнозом «желчный криз» или в хирургические отделения с диагнозом «острая драма живота». Однако достаточно обратить внимание на глаза, чтобы увидеть покраснение, роговица имеет вид запотевшего стекла, передняя камера мелкая, зрачок — округлой формы и не реагирует на свет. Зрение обычно сильно понижено или даже отсутствует. При легких глаукомных декомпенсациях больные жалуются, что перед глазами их видны цветные круги.

Выпускаемый в последнее время стабилизированный раствор адреналина (Eppy) для лечения глаукомы с открытым камерным углом строго противопоказан при глаукоме с узким камерным углом ввиду того, что, расширяя зрачок, он может блокировать корнем радужки трабекулярный аппарат и вызвать декомпенсацию глаукомы.

Goldmann (1962), а позднее Berustem (1962) обратили внимание на так наз. *кортизоновую глаукому*. Длительный прием кортизона приводит к повышению внутриглазного давления. Механизм этого вида глаукомы не выяснен. Считают, что *кортикостероиды* изменяют тургур трабекулярного аппарата и затрудняют отток камерной влаги. Тонометрические исследования устанавливают затрудненный отток, а не повышенную секрецию камерной влаги. Некоторые авторы считают, что кортикостероиды повышают внутриглазное давление только у предрасположенных к глаукоме больных, и предлагают проводить кортизоновую пробу для выявления таких больных. Установлено, что пилокарпин не нормализует внутриглазного давления при кортизоновой глаукоме. Лечение состоит единственно в прекращении лечения кортикостероидами.

Лекарства, вызывающие *гипотонию глаз*, не имеют практического значения для врача неофтальмолога. Это прежде всего *ингибиторы* и

инактиваторы холинэстеразы, которые в основном используются для лечения глаукомы. Осмотические диуретические средства — маннитол, мочевина, глицерин, аскорбат натрия — вызывают значительную гипотонию глаз. Введенные в капельной системе, эти средства обезвоживают организм и косвенным образом понижают напряжение в глазах. Эффект этих медикаментов слабее при пероральном приеме. Гипотония обычно наступает приблизительно через час после приема лекарства и длится от 6 до 8 часов.

При пероральном приеме глицерина может наступить побочный эффект, как, напр., рвота, расстройство желудка и коллапс.

ЦВЕТНЫЕ ХРОМАТОКСИИ ПОД ВЛИЯНИЕМ ЛЕКАРСТВ

Сантонин, даже в лечебных дозах как противоглистное средство, может вызывать цветовое зрение. Больные вначале видят все в фиолетовой окраске, а позднее — в желтой.

Пиперазин используют в качестве противоглистного средства. Помимо общих явлений возбуждения, боязни, головокружения, головной боли, рвоты, поноса, атаксии, тремора, он вызывает, хотя и редко, нарушение цветового зрения, аккомодации, миоз и галлюцинации. Состояние это преходящее и имеет хороший прогноз.

Глюкозиды наперстянки вызывают у некоторых больных также цветовое зрение. Индивидуальная чувствительность различная.

Ряд *тиациновых производных* также может вызывать цветовое зрение. Тиоридазин (мелерил) интересен тем, что он единственный из всех тиацинов, который, кроме цветового зрения, вызывает и изменения сетчатки типа пигментной дегенерации.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ СЕТЧАТКИ

Сетчатка с ее сложным строением и биохимизмом особенно податлива поражению лекарствами. Хинин и хинидин в терапевтических дозах, не оказывают на нее существенного воздействия. В более высоких дозах принимаемый в основном как абортивное средство, или у чувствительных к нему индивидов, хинин вызывает атрофию ганглийных клеток сетчатки и восходящую атрофию зрительного нерва. При офтальмоскопическом осмотре в начальной стадии обнаруживают отек сетчатки, сильное сужение ее сосудов и нечеткие контуры сосочка зрительного нерва. Впоследствии наступает атрофия сетчатки, сосуды становятся узкими, сосочек бледнеет. Функциональным исследованием устанавливают сужение зрительных полей по 10—15° около точки фиксации. Центральное зрение обычно сохраняется. У некоторых больных сохраняется и зрение в крайней периферии зрительного поля и таким образом оформляется мощная кольцевидная скотома. Почти во всех случаях отравления хинином остается сохраненным центральное и значительно суженным пе-

риферическое зрение. Лечение хининовых поражений сетчатки и зрительного нерва требует немедленного удаления хинина из пищеварительного тракта, промывания желудка, переливания крови, введения сосудорасширяющих средств, вит. группы В.

Хлорохин и его производные назначают в дозах от 0,5 до 1 г в сутки в течение месяцев и даже лет. Длительный прием указанных доз этих средств часто вызывает поражения сетчатки. *Хлорохиновая ретинопатия* встречается реже кератопатии, и еще пока не установлено, обладает ли какое-нибудь из производных хлорохина выраженным ретинотоксическим действием. Принято считать, что хлорохин и его производные накапливаются в пигментных клетках сосудистой оболочки глаза и пигментном эпителии сетчатки. Гистологически обнаруживают утрату пигмента в этих тканях без нарушения клеточной структуры. В преобладающей части сетчатки конусики, колбочки и внешний зернистый слой разрушены. В области желтого пятна часть конусиков сохраняется, чем объясняют долгую сохранность хороших зрительных функций. Поражения сетчатки двусторонние, симметричные, характеризуются повреждением желтого пятна и периферии, сужением сосудов и побледнением сосочков. Поражения желтого пятна сначала выражены незначительной мраморностью его области без настоящей пигментации (19). Постепенно рефлекс центральной ямки сетчатки исчезает, а вокруг образуются скопления пигмента (20). Дегенеративный процесс развивается медленно, вплоть до полного разрушения сетчатки. В некоторых случаях изменения принимают вид дискообразной дегенерации желтого пятна типа Старгардта (7). При хлорохиновой ретинопатии изменения на периферии наступают позднее. Наблюдается диффузное депигментирование всей периферии (18), глазное дно приобретает вид в известной степени «соли и перца». В течение следующих лет около сосудов сетчатки образуются более крупные скопления пигмента, подобные отложениям при пигментной дегенерации. Сужение сосудов не столь характерно для хлорохиновой ретинопатии, как при отравлениях хинином. Оно появляется позднее, а также позднее наступает и побледнение сосочков. Соответственно изменениям желтых пятен и на периферии при хлорохиновой ретинопатии наблюдаются центральные относительные, а позднее и абсолютные скотомы, концентрическое сужение полей зрения и небольшие нарушения адаптации. Электроретинограмма субнормальная.

В *дифференциальнодиагностическом отношении* следует иметь ввиду идиопатические дегенерации желтых пятен и пигментную дегенерацию сетчатки.

Хлорохиновая ретинопатия необратимое заболевание. Лечение сосудорасширяющими средствами и витаминами не улучшает зрительных функций. При обнаружении офтальмоскопических изменений в сетчатке больных, лечившихся длительное время хлорохином, необходимо немедленно отменить применение этого препарата.

Хлорпромазин, несмотря на известные подозрения, не вызывает поражений сетчатки, тогда как некоторые из сродных с ним химических соединений, предшествовавших его применению, обладали выраженным ретинотоксическим эффектом. Йодид натрия в некоторых случаях действует токсически на сетчатку и зрительный нерв. *Салицилаты* в высоких дозах и у лиц с повышенной чувствительностью вызывают появление геморрагических ретинопатий.

Противозачаточные средства, столь модные в последнее время, нередко приводят к тотальному или веточному тромбозу центральной вены сетчатки. Описываются также невропатии и гомонимные гемианопсии кортикальной локализации.

При выращивании недоношенных детей в кувезах концентрация чистого кислорода не должна превышать известных границ. Критическим моментом является вынесение недоношенного ребенка из богатой кислородом среды кувеза. Возникающая относительная гипоксемия (концентрация кислорода воздуха ниже, чем в кувезе) приводит к *ретролентальной фиброплазии.* Ретролентальная фиброплазия проходит три стадии развития: 1) кровоизлияния в сетчатке, в основном по периферии глазного дна; 2) капиллярные пролиферации в сетчатку и стекловидное тело; 3) образование васкуляризованных мембран в стекловидном теле и отслойка сетчатки. *Профилактика* при ретролентальной фиброплазии состоит в правильной дозировке кислорода в кувезах.

Некоторые энергично действующие *парасимпатикомиметические лекарства,* как минтакол, фосфакол, ДПФ и др., могут вызвать отслойку сетчатки (17). Точный механизм этого явления у миотиков еще не выяснен. Придают значение спазму цилиарной мышцы и следующей затем ретракции сосудистой оболочки и сетчатки.

Антибиотики, в частности стрептомицин (2, 29), вызывают в некоторых случаях туберкулезного перифлебита тяжелые геморрагии около очагов поражения. Ввиду этого стрептомицин противопоказан в начальных стадиях этого заболевания.

Стрептомицин при индивидуальной непереносимости может вызвать токсическое поражение и атрофию зрительного нерва, но чаще он поражает кохлео-вестибуларный нерв.

Некоторые из туберкулостатиков (римифон, фтивазид и др.) при недостаточности витамина B_6 вызывают ретробульбарные невриты. С превантивными целями при длительном лечении указанными препаратами назначают витамин B_6.

Этанбутол, принимаемый на протяжении более 8—12 недель, может вызвать появление ретробульбарного неврита, который раньше всего выявляется по наличию относительной центральной скотомы для красного цвета. Еще при появлении первых признаков поражения зрительного нерва следует отменить прием препарата.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА

Ретинотоксические медикаменты — хинин, хинидин, *производные мышьяка, соединения висмута,* хлорохин и некоторые *ганглиоблокеры* — приводят к восходящей атрофии зрительного нерва после уничтожения ганглийных клеток сетчатки. Аналогичные поражения наступают и при продолжительном применении противотуберкулезного препарата этанбутола. Клинически описываются центральные скотомы и, реже, нарушения периферического зрения. Токсико-аллергические невриты наблюдаются в ходе общих реакций непереносимости некоторых

лекарств — *сульфаниламидов, салицилатов, антибиотиков* и *сывороток.*

Непосредственное токсическое действие на зрительный нерв оказывают *препараты мышьяка, мужского папоротника,* сантонин, таллий и гашиш.

Застойные соски (псевдоопухоли мозга) описаны при *гипервитаминозе А*. В картине доминируют, помимо застойного соска, и обширные геморрагии на зрительном нерве и сетчатке.

Геморрагическая невроретинопатия описана также и при приеме аспирина и продолжительном применении *противозачаточных средств.*

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ХРУСТАЛИКА ГЛАЗА

В хрусталике, органе без собственного кровоснабжения и с бедным энзимным комплексом, обмен веществ происходит чрезвычайно медленно. Он чувствителен к любому изменению состава окружающей его камерной влаги, откуда получает все необходимые для его метаболизма вещества. При всех случаях поражения хрусталик реагирует помутнением своих волокон. Он может быть пораженным еще в процессе своего эмбрионального развития под влиянием проникших диаплацентарно в плод медикаментов — нафталина, тетралина и др.

Катарактогенные свойства приписывают и *кортикостероидам* (27). Первые изменения появляются в задних субкапсулярных слоях в виде нежных помутнений (задняя субкапсулярная катаракта). Впоследствии катаракта развивается вплоть до наступления полного созревания. У 33% больных, леченных кортикостероидами долгое время (в основном у больных полиартритом или другими коллагенозами), развиваются кортизоновые катаракты. Продолжительное введение в глаза капель, содержащих кортизон, также может вызвать помутнение хрусталиков (катаракту).

Эрготамин в лечебных дозах не оказывает катарактогенного эффекта, но хроническое отравление этим соединением приводит к развитию катаракты.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПАРЕЗЫ И ПАРАЛИЧИ НАРУЖНЫХ МЫШЦ ГЛАЗА

Все бульбарные яды, поражающие ядра черепно-мозговых нервов, вызывают парезы или параличи также и наружных глазных мышц. Нитрофурантин (орофуран), по мнению Loftus и Wagner, нередко вызывает двусторонние параличи отводящего нерва.

Нистагм наблюдается при отравлении *барбитуратами* и *тиоурацилом.* Такие поражения реже наблюдаются при применении метил- или пропилтиоурацила.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ЗРИТЕЛЬНЫЕ ГАЛЛЮЦИНАЦИИ

Зрительные галлюцинации наблюдаются при отравлении *опиатами*, гашишем, кокаином, некоторыми *психоседативными* и *невроплегическими препаратами*, относящимися к группе фенотиазина, хлорпромазина.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Балабанова, К. и В. Сарамандов. Офтальмология*, XIX, 1971, 124—130.— 1a. *Николов, П. и В. Петков.* Лекарствена токсикология. С., Мед. и физк., 1959.— 2. *Arkin, W. et al. Klin. ocna*, 314, 1961, 343—348.— 3. *Bernstein, H. N. and B. Schwarz. Arch. ophth.* (Chicago), 68, 1962, 742—753.— 4. *Binder, S. S. and St. W. Steele.* Цит. по Moeschin. — 5. *Calkins, L. L. Arch. ophth.* (Chicago), 60, 1958, 981—988.— 6. *Calmettes, L., F. Deodati et P. Bec. Ruvue O. N. O.*, 28, 1956, 8, 497—499.— 7. *Fuld H. Lancet*, 2, 1959, 617—618.— 8. *François, J. Ann. d'ocul.*, 187, 1954, 808—816.— 9. *François, J. Ann. d'ocul.*, 198, 1965, 6, 513—544.— 10. *Gabinus, O. et al., Svensk. läk.*, 56, 1959, 1971—1973.— 11. *Goldmann, H. Arch. ophth.* (Chicago), 68, 1962, 622—626.— 12. *Gratiancki, P. de. Revue praticien*, 2, 1963.— 13. Hobbs, *Sorsby and Freedmann.* Цит. по Sedan.— 14. *Jocovides, M. Sté d'opht. de Paris*, 20, oct. 1923.— 15. *Kuckle, H. J. Dstch. Ophth. ges. Hamburg*, 1962, 458—476.— 16. *La Rocca.* Цит. по Sedan.— 17. *Leopold, H. Arch. ophth.* (Chicago), 5, 1948, 563—578.— 17a. *Loftus, A.* Цит. по Velhagen.— 18. *Moeschlin, S.* Klinik und Therapie der Vergiftungen, Stuttagart, G. Thieme Verlag, 1965. — 19. *Okun, E. and al. Arch. opht.* (Chicago), 69, 1963, 59—71.— 20. *Ormrod, J. N. Brit. Med. J.*, 1962, 918—919.

21. *Pameyer, J. K. Lancet*, I, 1963, 1357—1361.— 22. *Pau, H. Dtsch. Ophth. ges., Heidelberg*, 62, 1959, 285—286.— 23. *Paufique, H. et R. Grange. Sté d'ophth. de Lion*, 25 mars 1945.— 24. *Sédan, J.* Therapeutique médicale oculaire. Paris, Masson, 1956. Vol. I et II.— 25. *Sédan, J.* Arch d'ophth., 198, 1961, 212—261.— 26. Sédan, J. *Ann. d'ocul.*, 197, 1964, 12, 1138—1183.— 27. *Toogood, J. H. et al. Canad. med. ass. J.*, 82, 1962, 52—61.— 28. *Velhagen, K.* Der Augenarzt. Leipzig, Georg Thieme, 1964, Vol. I, III, V, VI.— 29. *Voisin, J. et F. Juge. Sté d'ophth. de Paris*, 17 mars 1956.— 29a. *Wagner, G.* Цит. по Velhagen.— 30. *Weekers, R. Ann. d'ocul.*, 185, 1952, 549—552.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ НОСА, ГОРЛА И УШЕЙ

Как и в других органах человеческого организма, так и в носу, горле и ушах могут наблюдаться лекарственные поражения. В одних случаях эти поражения характеризуются только оториноларингологической симптоматикой, а в других — одновременно с проявлениями со стороны различных органов или систем. Речь идет главным образом о тех случаях, когда проводится местное лечение различными лекарственными средствами. Лекарственные поражения нередко возникают после общего лечения медикаментами, обладающими специфическим сродством к отдельным органам, например, ототоксические свойства антибиотиков группы стрептомицина. С другой стороны, большая группа заболеваний появляется в связи с аллергизирующими свойствами различных лекарств.

Своевременное и правильное распознавание лекарственных поражений носа, горла и ушей имеет большое практическое значение, так как благодаря этому можно избежать тяжелых общих заболеваний, например, токсических поражений в горле при медикаментозном агранулоцитозе или частых кровоизлияний из носа при лечении антикоагулянтами. Кроме того, большое значение приобретает и профилактика этих болезней, заключающаяся в правильной дозировке или в избежании применения препаратов с выраженными токсическими свойствами.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ НОСА

Для лечения различных клинических форм острого или хронического насморка, обусловленного инфекционными, аллергическими, эндокринными и другими причинами, применяют множество лекарств в виде растворов для закапывания в нос или в виде аэрозолей и мазей. Их применяют в основном с целью прекратить набухание слизистой носа — для устранения заложенности носа, а не для этиологического лечения.

Показания для лечения насморка очень широкие, и нередко сами больные без назначения врача на протяжении долгого времени применяют различные медикаменты для лечения имеющегося у них заболевания носа. Обычно неправильное и длительное применение их вызывает местное поражение не только эпителия, но и всей слизистой носа; нередко наступают и общие явления интоксикации, сверхчувствительность, а иногда — и поражение отдельных органов.

МЕСТНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ НОСА

Лекарства, применяемые для прекращения набухания слизистой оболочки — адреналин, эфедрин и др., нормально через несколько часов вызывают обратную реакцию — реактивную гиперемию.

При длительном лечении хронического насморка, когда уже нарушена вазомоторная система, наступает состояние быстрой раздражимости слизистой носа. Оно начинается при вторичном контакте медикамента со слизистой, выражается сильным приступом чихания, закупориванием носа, выделением слизисто-водяного транссудата. Это заболевание называют rhinopathia vasomotorica medicamentosa. Насморк быстро излечивается после прекращения лечения раздражающим медикаментом.

Применение капель для носа, содержащих имидин (нафазолин), тизин, привин и др. *сосудосуживающие средства*, способствует длительному прекращению набухания слизистой носа, однако после длительного применения это их качество понижается, что заставляет больного еще чаще и в большем количестве вводить лекарство в нос. Под влиянием продолжительного лечения прогрессирующе увеличиваемым количеством медикамента развивается реактивная гиперплазия слизистой носа, особенно носовых раковин, на что не может повлиять применяемое лечебное средство (10, 38, 50).

Признаки стойкого закупоривания носа вследствие злоупотребления этими препаратами лечат, прекращая их использование и назначая ингаляции отвара ромашки лекарственной, введение препаратов калия (главным образом в вену); облучение короткими волнами восстанавливает нормальную проходимость носа (50).

Длительное лечение адреналином, супраренином и другими сосудосуживающими средствами вызывает высушивание слизистой. Кроме того, супраринин может иногда у грудных детей вызвать некроз слизистой носа.

Необходимо также подчеркнуть, что воспаленная слизистая носа гораздо медленнее реагирует на сосудосуживающие средства, чем нормальная слизистая, и поэтому, чтобы достичь освобождения носа, вводят большие количества супраренина или эфедрина. Именно это и является причиной того, что в некоторых случаях применяют токсические дозы, в особенности у детей раннего возраста (44). Прибавление растительного масла предохраняет слизистую носа и уменьшает токсическое действие лекарств на организм, выраженное возбуждением, вздрагиванием, спазмами и потением (38).

В результате длительного лечения каплями для носа, содержащими растворы серебряных соединений, особенно коллоидальное серебро, может развиться *аргироз* — темно-коричневое окрашивание слизистой верхних дыхательных путей, хорошо известное оториноларингологам.

Ментол, часто применяемый для лечения насморка в составе капель для носа, оказывает вредное действие на реснитчатый эпителий слизистой носа, особенно в концентрации выше 1 %. Помимо местных поражений, у грудных и маленьких детей ментол вызывает спазм гортани (см. Поражения гортани).

ОБЩИЕ И ОРГАННЫЕ ТОКСИЧЕСКИЕ ПОРАЖЕНИЯ ПРИ ВВЕДЕНИИ ЛЕКАРСТВ ЧЕРЕЗ НОС

Общие проявления интоксикации, вызванные местным лечением заболеваний носа, еще недостаточно изучены. Тогда как у взрослых не наблюдаются общие признаки побочных влияний, в последнее время сообщают

о возрастающем числе наблюдений острых интоксикаций у детей грудного и раннего возраста, вызываемых в основном тизином, привином, имидином (нафазолином), отривином и другими производными адреналина или амфетамина. Как известно, эти препараты оказывают сосудосуживающее действие на слизистую носа. Кроме того, они оказывают и наркотический эффект на центральную нервную систему. Наркотическое свойство их обусловливается нафталиновым компонентом этих препаратов.

Установлено также, что их фармакологическое действие на грудных детей коренным образом отличается от эффекта у взрослых. Так, например, антигистаминовые препараты на взрослых действуют болеутоляюще, а более высокие дозы их у детей вызывают спазмы.

Признаки интоксикации у детей грудного и раннего возраста появляются иногда даже после однократного вкапывания в нос небольшого количества лекарства, так как оно всасывается не только слизистой носа, но и глотки, бронхов и желудка.

Ведущими признаками интоксикации в легких случаях являются забытье, а при тяжелых — потеря сознания до коматозного состояния, бледная холодная кожа, поверхностное дыхание. При этом давление крови повышается, зрачки сначала сужаются, а позднее расширяются. Вообще развивается клиническая картина, напоминающая наркоз (38). Несмотря на тяжелые признаки проявления интоксикации, в редких случаях наступает смертельный исход у грудных детей.

На взрослых тизин и имидозолин не оказывают болеутоляющего действия, несмотря на применение высоких доз. Описаны редкие случаи интоксикации, например, после вливания в нос 4 мл привина. Появляются брадикардия, гипертония, слабость, потение, одышка, которые через некоторое время исчезают (38). Интоксикации у грудных детей лечат ингаляцией кислорода, а в тяжелых случаях — искусственным дыханием (интубация). Не рекомендуют давать сердечные или возбуждающие средства, так как тизин, имидин, привин и подобные им препараты содержат вещества, активирующие кровообращение.

Ментол очень часто используют для лечения заболеваний носа под формой капель или мазей. Он вызывает у детей грудного и раннего возраста рефлекторный спазм гортани. Спазм вызывается раздражением слизистой носа под действием ментола — посредством рефлекса, проведенного по тройничному нерву и называемого рефлексом Кречмера—Холмгрена. В других случаях у грудных детей появляются нарушение дыхания и проявления со стороны центральной нервной системы — спазм или парезы; иногда одышка, стридорозное дыхание и цианоз, невозможность произнести звуки или заплакать, что обусловливается главным образом отеком гортани (30). В связи с этим **эффектом необходимо исключить ментол из состава лекарств, применяемых для лечения детей грудного и раннего возраста.**

Иногда лечебные средства, применяемые для лечения общих заболеваний, вызывают главным образом поражения слизистой верхних дыхательных путей. Классическим примером служит йодизм — появление насморка с обильным выделением слизи и закупорка носа или отек гортани. Эти проявления могут в одних случаях возникать вследствие сверх-

чувствительности, а в других — от интоксикаций при продолжительном лечении различными соединениями йода.

Препараты Rauwolfia serpentina (резерпин, серпазил и др.), широко применяемые для лечения гипертонии или некоторых нервных болезней, вызывают нарушения функции нервно-мышечно-сосудистого аппарата и наступающий затем застой крови в области больших венозных сплетений, расположенных в носовых раковинах. Довольно часто, по данным Gnerrin — 8—10%, или Klinger — 20%, больные, леченные продолжительное время этими препаратами, жалуются на заложенность носа и выделение слизистого секрета. Слизистая носа приобретает бледной-синеватый оттенок и наступает гиперплазия носовых раковин.

Необходимо подчеркнуть, что такой хронический насморк часто не связывают с лечением резерпином. С другой стороны, оториноларингологи, установив наличие хронического насморка у гипертоников, должны расспрашивать больных о том, какие лекарства они применяют для лечения основного заболевания. Для местного лечения резерпинового насморка неправильно назначаются сосудосуживающие средства — капли, содержащие эфедрин, нафазолин и др., которые временно прекращают набухание слизистой носа (откупоривание носа), но вызывают повышение артериального давления.

Кроме того, продолжительное применение капель для носа, как было подчеркнуто выше, приводит к медикаментозно обусловленному насморку. Иногда для лечения особенно стойких и неподдающихся лечению видов насморка прибавляют и кортикоидные препараты, которые также вызывают гипертонию.

Причины неправильного лечения обусловливаются недостаточным знанием того, как действуют медикаменты. При этом довольно часто отсутствует согласованность различных специалистов по вопросу о методах лечения гипертонии. Как подчеркивает Verlohren, для лечения препаратами, содержащими резерпин, необходима согласованность терапевтов и оториноларингологов, что поможет избежать вредных последствий возникновения резерпинового насморка, который проходит после прекращения лечения резерпином, а в упорных случаях применять антихолинергические средства.

Поражение соседних органов, в частности легких, вызывается часто применяемыми в риноларингологии парафином, жидким вазелином или растительными маслами. Продолжительное лечение маслами вместе с другими медикаментами, входящими в состав капель для носа, растворов для орошения гортани и ингаляций, может привести к развитию парафином. Они возникают вследствие отсутствия или понижения резорбции масляных веществ слизистой нижних дыхательных путей, несмотря на то, что они применяются в минимальных количествах, но на протяжении месяцев или лет. Так, например, парафинома развивается в результате продолжительного лечения озены ментол-парафином. Парафинома является гранулемой с преобладанием фиброзной ткани, которая клинически и рентгенологически обнаруживается в виде отдельного плотного, округлой формы инфильтрата (20, 50).

Лекарственный аллергический насморк

Множество лекарств могут вызвать аллергический насморк путем местной и общей сенсибилизации организма. Лекарственный аллергический насморк возникает преимущественно вследствие контактной сенсибилизации слизистой носа растворами лекарств, применяемых в виде капель, для ингаляций, аэрозолей, и, реже, при парентеральном или оральном применении.

Как при других видах аллергического насморка, так и при лекарственной аллергии носа, сенсибилизация обусловливается наличием общих и местных предрасполагающих причин: наследственные, хронические воспалительные заболевания верхних дыхательных путей — хронический насморк, синуситы и др.

Лекарственный аллергический насморк нередко предшествует бронхиальной астме или же возникает одновременно с ней. По мнению Christ—Rosenthal, медикаментозный аллергический насморк является в основном частичным проявлением комплекса ранняя реакция—тип сывороточной болезни, причем обе они опасны для больного.

Наиболее частыми и сильными сенсибилизирующими средствами являются применяемые для местного лечения носа *антибиотики:* п е н и ц и л л и н, с т р е п т о м и ц и н, т е р р а м и ц и н; *сульфаниламиды; местные анестетики:* дикаин, пантокаин, новокаин и др. Кроме того, антигистаминовые и кортикостероидные препараты, помимо их антиаллергических свойств, нередко вызывают общую сенсибилизацию организма.

Иногда лекарственный аллергический насморк появляется и при энтеральном и парентеральном лечении не только антибиотиками или сульфаниламидами, но также и другими лекарствами, такими, как: *салицилаты, мышьяковистые соединения* (неосальварсан), *неорганические или органические соединения йода, препараты фенотиазина, ПАСК, римифон* и др. (33). В последнее время устанавливаются случаи аллергического насморка, вызванные приемом *гормональных противозачаточных средств* (Schreiber). *Гепариноидные препараты* чаще обусловливают появление аллергического насморка и приступов астмы, чем противосвертывающий эффект. Такое же действие оказывают *цитостатические средства.* Длительное лечение *оральными антидиабетическими препаратами* — производными сульфаниламидов и бигуанидина — нередко становятся причиной аллергического отека глотки и гортани (Rauch и Cala).

Аллергизация слизистой носа наступает через короткие сроки времени — несколько минут или часов, реже через недели или месяцы после проведенного лечения (50).

Хроническая форма лекарственного аллергического насморка развивается после продолжительного местного лечения данным медикаментом, однако нередко ее вызывают и сходные группы лекарств. С другой стороны, предшествующая медикаментозная аллергия может поддерживаться, даже усиливаться лечением каплями для носа, содержащими аллергизирующие медикаменты, и даже лекарствами с выраженными антиаллергическими свойствами — антигистаминовыми и кортикостероидными препаратами. Это обстоятельство следует учитывать при оценке их лечебного действия.

Для *диагностирования* лекарственного аллергического хронического насморка необходимо проводить кожные пробы.

Лечение проводится путем прекращения применения аллергена — лекарства, или специфической десенсибилизации. При остром возникновении медикаментозного насморка сопровождающие проявления ранней реакции — признаки шока — делают необходимым зачастую проведение спешного лечения антигистаминовыми препаратами или преднизоном.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ГОРЛА

МЕСТНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ГОРЛА

Из локально действующих дезинфицирующих медикаментов все еще применяются формалин (формальдегид), салол, тимол, бура, *производные тиосемикарбазонов* — иверсал, фурациллин и пр. Кроме того, в сочетании с указанными выше лекарствами или самостоятельно для поверхностной анестезии назначают анестезин, ортоформ (в виде примеси к дезинфицирующим препаратам — орастезин). Другие обезболивающие *группы парааминобензола,* такие, как: новокаин, дикаин, совкаин, пантокаин, тиокаин, могут вызвать местную сенсибилизацию. В большинстве случаев развивается перекрестная (групповая) аллергия (33).

Для местного лечения из антибактерильных средств применяют главным образом *антибиотики,* особенно пенициллин, тиротрицин и *сульфаниламиды.* Они применяются в виде пастилок, таблеток, растворов или порошков. В последнее время для местного лечения начали применять и неомицин, обычно в сочетании с другими антибиотиками и кортикостероидами — в форме капель для носа и др.

Эти дезинфицирующие и антибактериальные средства нередко вызывают две основные группы местных поражений: контактные аллергические реакции и реакции, наступающие в результате дисбактериоза.

Контактно-аллергические лекарственные поражения горла

По своему происхождению и виду эти поражения не отличаются от описанных в другом разделе лекарственных поражений слизистой оболочки полости рта. Здесь можно отметить, как более специфические, только следующие явления: характерные субъективные жалобы (сухость, жжение, першение в горле), нередко затруднения глотания.

Покраснение охватывает небно-язычные и небно-глоточные дужки, глотку и мягкое небо, но нередко сопровождается значительным отеком язычка. Отек может быть настолько сильным, что вызывает затруднение дыхания, тошноту и рвоту. Иногда может развиться самостоятельный отек гортани со всеми последствиями.

Изменения в глотке наблюдаются и при лечении заболевания носа аллергизирующими лекарствами. Аллергический медикаментозный насморк часто вызывает изменения слизистой глотки, появляется сильное

покраснение, легкий отек ее и она покрывается вязким слизистым налетом, особенно во время приступа аллергического насморка. При продолжительном лечении каплями для носа развивается клиническая картина стойкого фарингита, сопровождаемого закупоркой носа. Нередко заложение носа неправильно считают причиной фарингита и поэтому назначают различные капли, которые поддерживают как аллергический насморк, так и фарингит. Лишь после прекращения лечения каплями, содержащими аллергизирующие лекарства, одновременно с насморком угасает и фарингит, так как устраняется причина его возникновения — аллерген.

В некоторых случаях проявления сверхчувствительности со стороны глотки сопровождаются аллергическим насморком.

Иногда при продолжительном лечении препаратами йода, кроме насморка, наступает сильное покраснение слизистой неба, дужек миндалин и задней стенки глотки. Это сопровождается сильно выраженной дисфагией, а иногда и повышением температуры.

Помимо аллергических реакций, изменения со стороны глотки нередко вызываются общей пероральной или парентеральной сенсибилизацией. Аллергические реакции возникают преимущественно в результате лечения пенициллином, стрептомицином, реже тетрациклином и пр.

Как при контактной, так и при общей аллергизации обычно явления быстро угасают после отмены лечения, но они возобновляются, если применяется другой аллергизирующий медикамент, входящий в состав групповых аллергенов.

Диагностировать аллергические проявления в глотке сравнительно легко, если правильно истолковать жалобы больных — установить связь между приемом лекарств и быстро наступающими поражениями в глотке. В некоторых случаях необходимо провести тесты, для того чтобы установить вид аллергена.

Лечение проводят, помимо отмены или прекращения приема лекарства, также и обычными антиаллергическими средствами. При появлении отека глотки и особенно гортани необходимо госпитализировать больного в больницу, где ему следует оказать скорую помощь. Достаточные дозы кортикостероидов быстро купируют отек гортани, что помогает избежать трахеотомии.

Лекарственный дисбактериоз кандидамикоз в полости рта, горле и верхних дыхательных и пищеварительных путях описан в других разделах книги.

ОБЩИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ГОРЛА

Во многих случаях агранулоцитоза первые симптомы появляются со стороны глотки и миндалин как местное проявление общего заболевания лейкопоэтической и ретикулоэндотелиальной систем. Поражение обусловливается множеством лекарств или же вызывается аллергизацией организма главным образом обезболивающими средствами, содержащими группу аминофенозона.

Иногда развивается аллергический мононуклеоз; его обычно вызывают перхлорат калия, ПАСК, стрептомицин, мефентонин и др. Аллергический мононуклеоз выражается повышением температуры, ангиной, высыпанием, увеличением лимфатичес-

ких узлов, припуханием суставов, иногда увеличением печени и желтухой. Помимо увеличения количества одноядерных лейкоцитов наблюдаются сдвиг влево и эозинофилия. Клиническая картина сходна с инфекционным мононуклеозом, однако реакция Поля—Бюннеля отрицательная(L. Jäger).

При лечении *тиреостатическими лекарствами* — тиоурацилом, метилтиоурацилом и др., появляются боли в горле, диффузное покраснение глотки, повышение температуры — признаки, сходные с симптомами гриппозной инфекции. Иногда изменения в горле наблюдаются одновременно с вызванным этими препаратами агранулоцитозом (Deering).

В редких случаях после длительного применения препаратов гидантиона, помимо типичных изменений десен — гипертрофия их, вследствие токсического поражения костного мозга наступают явления ангины, сопровождаемые септической температурой. Устанавливают сильно ускоренную РОЭ, тяжелую анемию, лейкоцитоз со сдвигом влево и эозинофилию. Позднее развивается генерализованное увеличение лимфатических узлов (Pemerzekasi и др.). Эти явления быстро проходят после отмены лекарства, и больные выздоравливают приблизительно через месяц после соответствующего симптоматического лечения.

При длительном лечении *антикоагулирующими средствами,* особенно у больных инфарктом миокарда, тромбофлебитом, иногда начинается сильная кровоточивость слизистой горла или зева. В некоторых случаях она настолько сильна, что может вызвать опасную для жизни больного кровопотерю (50).

Цитостатические средства, в основном аминоптерин или метотрексат, вызывают кровотечения из носа и кровоточивость десен и слизистой полости рта.

Во избежание неожиданных кровоизлияний не следует принимать одновременно *антикоагулянты* с *производными салициловой кислоты,* с бутазолидином, тетрациклином и другими антибиотиками, так как последние снижают количество витамина К в крови, образование которого и так нарушается кишечным дисбактериозом.

Помимо местных аллергических проявлений, длительное лечение инсулином вызывает болезненное припухание околоушных желез. Такое же влияние оказывают цитостатики — треминон или стибалмидин, причем к нему присоединяется и обильное слюнотечение центрального происхождения, так как на него не действует атропин.

АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ЛАРИНГИТ

Одним из самых частых лекарственных поражений является аллергический лекарственный ларингит. Он развивается как ранняя экссудативная аллергическая реакция, выраженная в основном отеком гортани. Отек появляется часто как частичное проявление крапивницы, которая, хотя и редко, может быть локализованной только в гортани. Кроме того, отек гортани представляет собой существенный признак появления аллергической реакции во внутренних органах и признаком аллергического характера резко повысившейся температуры (25). Так, например, Hoigné подчеркивает, что он наблюдал появление отека гортани у 12 из леченных

им 100 больных лекарственной аллергией. Отек ларинкса нередко появляется при парентеральном введении различных *сывороток* как местное проявление сывороточной болезни, однако, он иногда возникает и после применения пенициллина, бензилпенициллина или стрептомицина. Отек гортани может развиться и при *ингаляции антибиотиков* или при оральном лечении аспирином, хинином, витамином B_1, *сульфаниламидами, препаратами йода, противотуберкулезными средствами* и др.

Клиническая картина отека гортани характеризуется быстро развивающейся инспираторной гортанной одышкой со свистящим дыханием; эти явления начинаются вскоре после приема лекарства. Нередко одышка появляется через несколько часов или через 1—2 дня после проведенного лечения. В таких случаях легко установить причины — лекарство—отек гортани. Обычно поражения гортани сопровождаются зудом в носу, зеве и кожными аллергическими изменениями — крапивницей или другими сыпями. Иногда одышка настолько сильно выражена, что наступает асфиксия — состояние, которое делает необходимым проведение неотложной трахеотомии.

Выявление этиологического фактора — сыворотки или лекарства — существенная задача этиологического диагноза отека гортани. Обычно в анамнезе обнаруживают сведения о появлении кожных изменений — крапивницы — после лечения определенным лекарственным средством. Эти кожные изменения следует учитывать как противопоказание к вторичному применению этого лекарства ввиду существующей опасности шока или гортанной одышки — как признака сильно выраженной сенсибилизации.

Лечение легких форм отека гортани проводят внутривенным введением препаратов кальция и антигистамина. В более тяжелых случаях и при быстро усиливающейся одышке вводить в вену Solu-Decortin H, но если, несмотря на проведенное лечение, состояние не улучшится, приступать к трахеотомии.

Капли для носа, содержащие ментол, могут вызвать у детей грудного и раннего возраста ментолгемоглобинемию, которая иногда вызывает центральное нарушение дыхания и появление спазмов. Одышка обусловливается и отеком гортани (21).

Частичным проявлением йодизма, помимо обильного насморка и закупоривания носа, иногда могут быть симптомы катарального ларингита.

ПОРАЖЕНИЯ ГОРТАНИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГОРМОНАМИ

Другая группа лекарств, особенно *половые гормоны*, могут вызвать преходящие или стойкие поражения организма, которые выражаются так же характерными функциональными нарушениями голоса.

Особено четко выражены побочные действия *мужских половых гормонов*, появляющиеся при лечении женщин по поводу различных функциональных или органических заболеваний, как, например, гипергормональная менопауза, эндометриоз и дисменорея. Тестовирон и его производные применяют для лечения ряда внутренних болезней. Кроме того, перандрен, андротестан и др. применяют для лечения доброкачественных и злокачественных опухолей молочных желез и яичников и др. (5).

Помимо известных общих явлений интоксикации, как: головная боль, бессонница, нервность, мужские половые гормоны вызывают вирилизацию, сопровождаемую и изменением голоса. Сначала изменение не характерно и наступает быстрая утомляемость, утрачивается устойчивость и постепенно голос понижается на одну октаву. Позднее голос приобретает характерный тембр мужского голоса, особенно когда изменение необратимо. У детей изменениям голоса предшествует оволосение (16).

Значительно отличается чувствительность женского организма к андрогенным веществам. Многие женщины довольно долго могут принимать депо-тестовироновые препараты и у них не наступают признаки верилизации, а у других после 2—3 инъекций появляются ясно выраженные изменения голоса (5, 60). Клинические наблюдения показывают, что у женщин, лечащихся анаболическими препаратами, профессия которых требует напряжения голоса, особенно в период климактерия или после кастрации, как и у девочек в период полового созревания или непосредственно после него, очень скоро наступают нарушения голоса. Pfeiffer подчеркивает, что дети особенно чувствительны к андрогенным гормонам.

Обнаружить возбудителя заболевания — мужской гормон, иногда очень трудно, так как больные не придают значения этому вредному средству.

ПОРАЖЕНИЯ ГОРТАНИ НЕВРОПЛЕГИЧЕСКИМИ СРЕДСТВАМИ

В последнее десятилетие большая группа медикаментов — *невролептики* и *тимолептики,* нередко вызывают неврологические явления — гиперкинезии в области мышц языка, лица и группы мышц глотки, участвующей в процессе глотания. Вызывают эти явления очень часто применяемые средства, а именно: 1) *производные фенотиазина* — хлорпромазин, мегафен, ларгактил, атозил и др.; 2) *алкалоиды растения раувольфия* — серпазил, резерпин, сандрил и др.; 3) *производные фенилпиперидина* — галонеридол, трипередол и др. (13, 60).

Чаще всего наблюдается побочное явление — акинетически-гипертонический синдром, выраженный подобными паркинсонизму явлениями: скованностью мимических мышц, дрожью, монотонией и моноритмией речи.

У 2,5% леченных невролептическими средствами больных развивается дискинетически-гипертонический синдром. Явления возникают пароксизмально, преимущественно выражаясь дискинезией в области лица, губ и глотки (37). Дискинезия появляется или в начале лечения, или после увеличения дозы лекарственного средства. Таким образом после приема в течение нескольких дней минимальных доз, например, препаратов фенотиазина, появляются тонические спазмы языка, мышц лица и глотки (13, 39).

Как акинетические, так и дискинетические гипертонические синдромы излечиваются после прекращения лечения - вообще эти явления обратимы. Они почти всегда угасают под влиянием антипаркинсоновских средств.

В противоположность этим, преходящим экстрапирамидным нарушениям после продолжительного лечения невролептическими средствами иногда наблюдаются терапевтические рефрактерные явления. Появляются жевательные движения, гримасы, вращение языка — явления, напоминающие хорею Гентингтона (60).

Помимо атетоидных гиперкинезий рук и туловища, наблюдаются поражения в основном мышц рта, языка, что сопровождается экстрапирамидными дизартриями (13).

Сравнительно реже обнаруживают экстрапирамидные явления при лечении атарактиками. Только при применении больших доз мепробамата или хлордиазепоксидных препаратов иногда наступают ригидность мимических мышц, дизартрия и другие паркинсоноидные явления.

В редких случаях, однако, после длительного применения барбитуратов могут развиться явления, сходные с бульбарной дизартрией (39).

Постановка этиологического диагноза возможна, если известны побочные действия перечисленных препаратов.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПАРАЛИЧИ МЫШЦ ГОРТАНИ

Лекарственные поражения двигательного неврона внутренних мышц гортани наблюдаются сравнительно редко. Они возникают преимущественно как частичное явление общей интоксикации с поражением периферической и центральной нервной системы и, в более редких случаях, как непосредственное поражение нервно-мышечной системы гортани.

Параличи гортани, вызванные синтетическими противомалярийными средствами

В связи с широким применением *синтетических противомалярийных средств* уже давно описывалось множество случаев поражения различных органов и преимущественно органов центральной нервной системы (10, 13, 24, 31, 57).

Экспериментальные исследования подтвердили клинические наблюдения невротоксических свойств этих препаратов. Среди наиболее часто поражаемых областей центральной нервной системы находятся вегетативные ядра продолговатого мозга и таламуса; в меньшей степени поражаются моторные ядра блуждающего нерва; слабо выраженные изменения обнаруживают в ядрах n. abducens, n. thochlearis, n. oculomotorius и незначительные — в ядрах подъязычного нерва (49, 54).

Противомалярийные средства, производные пентиамина — а т е б р и н (а к р и х и н) и пр., вызывают выраженное и стойкое избирательное поражение ядер ствола мозга и периферической нервной системы. Кроме того, они вызывают психозы и желудочно-кишечные расстройства. Поражение центральной нервной системы плазмохином большей частью бывает диффузным — преобладают преимущественно психозы (13) или эпилептиформные приступы, а иногда серозный менингит. После этого появляются более слабо выраженные преходящие неврологические явления, обусловленные поражением черепно-мозговых нервов и периферических двигательных нервов — полиневриты или невриты (3, 4, 24).

Согласно нашим наблюдениям, тяжелое поражение двигательного неврона (двигательного ядра) мышц гортани наступает при комбинированном лечении плазмохином и атебрином (3).

Клинически появлению паралича гортани нередко предшествуют общие явления интоксикации атебрином и плазмохином: слабость, дурнота, головные боли, боли в области живота, а иногда сильная рвота и др. Инспираторная одышка появляется преимущественно на 2-, 7-й день, а в отдельных случаях и на 20-й день после окончания лечения. У большинства больных одышка развивается очень скоро, а иногда внезапно. Обычно она быстро прогрессирует — появляется сильный тираж легких, причем в 50% случаев необходимо провести спешную трахеотомию (3). Голос остается неизмененным — ясным и звонким, потому что наступает двусторонний абдукторный (Posticus) паралич — голосовые связки занимают парамедиальное или медиальное положение с сохраненной фонацией. В случаях с парамедиальным положением при фонации голосовые связки приближаются друг к другу и голос остается нормальным, однако при дыхании они неподвижны. В редких случаях голос становится афоническим вследствие одностороннего абдукторного паралича (3). Помимо дыхательного паралича, в гортани не обнаруживают никаких других изменений.

Кроме гортанной одышки, нередко развивается полирадикулоневрит, а в отдельных случаях — парезы, или параличи черепно-мозговых нервов: лицевого, отводящего, глазодвигательного, подъязычного и других нервов, или неврит зрительного нерва. Иногда развивается менингеальный синдром с ликворной альбумино-клеточной диссоциацией (3).

Параличи гортани появляются преимущественно у детей в возрасте до 10 лет (3). У пожилых людей только в отдельных случаях в результате сверхдозировки наступают интоксикации, однако они очень редко сопровождаются параличом мышц гортани, а чаще развиваются психозы, нарушение зрения, атаксия и пр. (13).

В течение нескольких месяцев поражения нервной системы полностью затихают, за исключением паралича гортани. Наши наблюдения показывают, что одышка не проходит даже по истечении 25—30 лет после интоксикации.

Согласно данным экспериментальных исследований и клинических наблюдений, паралич гортани обусловливается тяжелым поражением моторных ядер блуждающего нерва, однако нельзя отбросить вероятность периферического поражения возвратного нерва — признака, сопутствующего радикулоневрит (46).

Несмотря на то, что в последние 20 лет атебрин и плазмохин уже не применяются в лечебной практике, все еще выявляются больные с двусторонним абдукторным параличом гортанных мышц, наступившим в период широкого применения этих препаратов (в 1940—1946 г.). Вот почему у больных с невыясненной этиологией паралича гортани следует искать в анамнезе данные о том, началась ли одышка еще в детские годы, жил ли больной в малярийных областях и не подвергался ли он лечению атебрином и плазмохином.

Лечение. Для лечения больных, перенесших в детском возрасте интоксикации атебрином и плазмохином и находящихся в состоянии субкомпенсации одышки, необходимо оперативным путем расширить голо-

совую щель. Мы используем метод для латерофиксации одной голосовой связки, что помогает восстановлению дыхательной функции гортани.

В начале лечения *тиреостатическими средствами* иногда так припухает щитовидная железа, что затрудняет дыхание, а нередко наступает и парез возвратных нервов. Поэтому больных с загрудинным зобом не следует лечить тиреостатическими средствами. Лечение их состоит в отмене тиреостатических препаратов (Rauch).

Параличи гортани, вызванные применением антитоксических лечебных сывороток

Параличи отводящих мышц гортани редко появляются после лечения антитоксическими сыворотками. В таких случаях речь идет не о токсическом проявлении сывороточной болезни с отеком гортани, а о параличе дилататоров, наступающем через несколько дней после развития сывороточной болезни и инспираторной одышки. При помощи ларингоскопии обнаруживают парамедиальное положение голосовых связок. Паралич регрессирует медленно — обычно в течение 2—3 месяцев (26).

Для *лечения* применяют витамин B_1, стрихнин и пр.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ УШЕЙ

Множество лекарственных средств могут вызвать поражение органа слуха. Большинство этих поражений вполне обратимы. Однако некоторые лекарства, обладающие выраженной ототоксичностью, вызывают тяжелое, а иногда и необратимое поражение внутреннего уха или слухового нерва, причем нередко даже после прекращения лечения острота слуха продолжает понижаться.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ НАРУЖНОГО УХА

Лекарственные поражения наружного уха, покрытого кожей, не отличаются от лекарственных поражений кожи вообще и поэтому рассматриваются в другом разделе книги. Здесь можно обратить внимание только на следующие особенности: возбудителями могут быть специфические отологические лечебные средства (отальгициды и др.). Когда эти поражения локализуются в наружном ушном канале, они могут вызвать временное нарушение слуха.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ СРЕДНЕГО УХА

Лекарственные поражения среднего уха возникают в основном при непосредственном воздействии лекарства на его слизистую оболочку при наличии дефекта барабанной перепонки. В редких случаях могут развиться катаральные или аллергические процессы в среднем ухе как местное проявление сенсибилизации слизистой оболочки носоглотки. Иногда

изменения в среднем ухе могут быть следствием генерализованных поражений организма.

Непосредственное контактное поражение слизистой оболочки среднего уха наступает под действием различных лекарственных средств, применяемых для лечения хронических отитов, в основном мезотимпанитов. Чаще всего с этой целью используют *антибиотики, сульфаниламиды* или другие *антисептические средства*, как: б о р н а я к и с л о т а, ф о р м а л и н, й о д о ф о р м и др.

Как со стороны кожи наружного уха, так и слизистой барабанной полости, появляется экссудативная реакция вследствие непосредственного раздражения или выраженной сверхчувствительности. Аллергизация наступает или после длительного местного, или после общего лечения — как выражение общей сверхчувствительности. При генерализованной сенсибилизации после однократного местного лечения отита наступает сильно выраженная аллергическая реакция (2).

Клинически эти формы простого раздражения или аллергической реакции выражены в виде обострения хронического отита. Они возникают после однократного или продолжительного лечения и характеризуются сильно выраженными зудом или болями в ухе и выделением обильного количества жидкого беловатого экссудата, причем это сопровождается значительным понижением остроты слуха. При отоскопии обнаруживают, помимо обильного экссудата, припухание и покраснение барабанной перепонки и сильный отек слизистой полости среднего уха, которая при аллергизации приобретает бледно-синеватую окраску. Обычно вскоре после прекращения медикаментозного лечения эти признаки затихают. Диагностировать простое контактное медикаментозное раздражение и аллергическую экссудативную реакцию нетрудно при правильной оценке клинических признаков, обусловленных связью между лечением и обострением. Необходимо также установить, имеет ли место простой или аллергический процесс. Аллергический характер процесса доказывается наличием эозинофилов в экссудате.

Кожные пробы необходимо проводить, когда сенсибилизация обусловливается и другими аллергенами, особенно микробными.

Для послеоперационного лечения радикальных трепанаций применяют местные лекарства — главным образом антибиотики в виде порошков или растворов. Довольно часто они вызывают аллергические контактные дерматиты. Помимо обыкновенных форм контактных дерматитов, однако, развиваются и эксфолиативные, с сильно выраженной мацерацией пересаженной больному кожи, а даже и кожи наружного слухового канала. Оказывается, что пересаженная кожа слухового канала или аутотрансплантат заушной области в чужой среде — костной ткани, гораздо более чувствительная к различным аллергенам.

Катаральные, обусловленные лекарствами острые процессы среднего уха

Эти аллергические отиты развиваются как следствие сильно выраженных аллергических реакций со стороны сенсибилизированной слизистой оболочки носоглотки и евстахиевой трубы. Сильный отек слизистой у входа в евстахиеву трубу вызывает ее закупоривание, наступает транс-

судация в среднее ухо — развивается серозный отит ex vacuo. Когда аллергический процесс охватывает слизистую среднего уха, развивается острый аллергический средний отит. Нередко встречаются и смешанные формы — катаральные и воспалительные изменения (3, 4, 14).

Клинические явления отражают различные изменения в среднем ухе: бледная, прозрачная, со слегка расширенными сосудами или сильно покрасневшая барабанная перепонка. Нередко наступает значительное понижение слуха и появляется небольшая боль.

Для аллергического отита характерно, что он быстро появляется, протекает при несильно выраженных общих явлениях, быстро угасает и вновь появляется после приступов медикаментозного аллергического насморка.

Диагноз этих отитов основывается на данных анамнеза — на наличии ушных явлений при приступах аллергического насморка. Тубо-тимпанальный острый катаральный процесс исчезает после прекращения лечения.

Лечение различных форм отитов, обусловленных медикаментозными средствами, проводится по тем же методам, которые применяются при лечении аллергических заболеваний: отмена аллергена — лекарства, специфическая десенсибилизация, местное и общее применение кортикостероидов и лечение аллергии носа.

ПОРАЖЕНИЕ ВНУТРЕННЕГО УХА СТРЕПТОМИЦИНОМ И АНТИБИОТИКАМИ АМИНОГЛЮКОЗИДНОЙ ГРУППЫ

Вскоре (уже в 1945—1946 гг.) после введения стрептомицина для лечения туберкулеза появилось множество сообщений об его токсическом действии на слуховой и вестибулярный анализаторы.

Поражения внутреннего уха наблюдались у большого числа больных, особенно туберкулезным менингитом, леченных преимущественно интралюмбальным введением стрептомицина. Позднее, когда начали применять внутримышечное введение его, число случаев токсического поражения внутреннего уха значительно уменьшилось. Несмотря на это, все еще часто наблюдаются интоксикации стрептомицином при лечении разных заболеваний.

В последние несколько лет в терапевтическую практику были введены *антибиотики аминоглюкозидной группы:* неомицин, канамицин, гентамицин. Они вызывают поражение преимущественно слухового и вестибулярного анализаторов. Ототоксичность их обусловливается основной молекулой, обладающей сродством к нервно-эпителиальной ткани слухового и вестибулярного рецепторов.

Как известно, токсичность антибиотиков зависит от их концентрации в крови. Они выводятся из организма в основном через почки и только небольшая часть их по пути печень—желчь—кишечник (7). Концентрация антибиотиков в крови повышается как при наличии предшествующих заболеваний почек, так и при их прямом поражении антибиотиком. Beck установил, что из всех 40 больных, леченных стрептомицином, поражение кохлео-вестибулярного аппарата наступило у 11 больных, из которых у 8 были поражены почки.

Клиническими исследованиями установлено, что по *отношению* токсического воздействия на внутреннее ухо и почки наименее токсичен стрептомицин, а затем дигидрострептомицин, более выраженной токсичностью обладают канамицин, гентамицин (гарамицин), а наиболее сильное ототоксическое воздействие оказывает неомицин.

До сих пор, однако, еще не выяснен полностью вопрос, почему антибиотики поражают эпителиальные образования внутреннего уха и почек, тогда как другие органы остаются сравнительно незатронутыми. Приводятся различные теории для объяснения этого вопроса. Допускают, что чувствительные клетки кортиева органа внутреннего уха обладают специфической чувствительностью и сродством к определенным медикаментам и антибиотикам. Множество экспериментальных гистохимических и электронномикроскопических исследований показали, что токсичность этих антибиотиков вызывается кумуляцией и задержкой их на долгое время в лимфатических пространствах внутреннего уха и почках. Концентрация их в лабиринте значительно выше, чем в других органах и крови. Так, например, исследования Плужникова и Теплицкой, Müsbeck и сотр. и Stupp и др. установили, что после введения однократной нетоксической дозы какого-либо антибиотика очень скоро, через полчаса, в крови устанавливается максимальная концентрация его, однако она быстро понижается и остаются минимальные количества антибиотиков в крови. Совсем другие соотношения содержания антибиотика во внутреннем ухе — проникание и повышение концентрации их происходит медленно, и лишь через 2—5 ч. они достигают самого высокого уровня, на котором задерживаются долгое время. Через 25 часов в крови остаются только следы антибиотика, тогда как содержание его в пери- и эндолимфе гораздо выше (Musebeck и сотр.). О концентрации этих антибиотиков ясно говорят данные таблицы, приведенные в связи с исследованиями Stupp. Через 5 ч. после однократного введения, например, канамицина содержание его в лимфе внутреннего уха в 20 раз выше, чем в сердце, в 30 раз выше, чем в печени, и более чем в 100 раз выше, чем в мозге. Через 18 ч. после инъекции концентрация канамицина во внутреннем ухе почти в 50 раз выше, чем в сердце и печени и в 500 раз выше, чем в мозге.

Большая разница в содержании антибиотиков во внутреннем ухе и в центральной нервной системе, полушариях большого мозга и ядрах мозгового ствола, где содержатся только следы их, доказывают, что первичное поражение развивается в периферическом рецепторе. Минимальное количество этих антибиотиков в мозговой ткани может вызвать поражение нервных клеток только после длительного лечения.

Продолжительное применение антибиотиков этой группы создает условия для еще более замедленного выведения из организма и для повышения концентрации их во внутреннем ухе. Последняя обусловливается токсическим нарушением проницаемости оболочек и stria vascularis (Müsbeck, Schätzle и др.). Другие авторы допускают, что антибиотики аминоглюкозидной группы угнетают аденозинтрифосфатазу membr. Reisneri и stria vascularis, блокируя тем самым их проницаемость и резорбционную функцию (Johnston и Hamilton, Nacai и др.). Следовательно, наличие длительного и высокого содержания антибиотиков в эндолимфе вызывает нарушение обмена не только в чувствительных, но также и в подкорковых эпителиальных клетках (Beck, Krahl, Stupp и др.). Кроме

того, наблюдается уменьшение количества нервных волокон в спиральной костной пластинке улитки (Platig и Keidel, Rueli и др.).

Лечение другими антибиотиками и медикаментами вызывает слабую или незначительную концентрацию их во внутреннем ухе, или же их вообще не обнаруживают там, несмотря на продолжительное лечение даже высокими дозами. Так, например, антибиотики группы тетрациклина или полимиксина не проникают во внутреннее ухо, а пенициллин задерживается в нем в минимальных количествах (Müsebeck и Schatzle, Stupp и др.).

Клинические наблюдения и экспериментальные исследования доказали также, что чем выше кумуляция антибиотика во внутреннем ухе, тем он более ототоксичен. Устанавливается типичная закономерность между концентрацией во внутреннем ухе и ототоксичностью различных антибиотиков аминоглюкозидной группы (Stupp). Так, например, концентрация неомицина в лимфе внутреннего уха гораздо выше, чем стрептомицина. Также следует подчеркнуть, что лечебные дозы вызывают кумуляцию ототоксических антибиотиков во внутреннем ухе, которая повышается при нарушенном выведении их почками, вследствие продолжительной высокой концентрации в крови (Beck и др.).

Сравнительные клинические наблюдения над стрептомицином и дигидрострептомицином показали, что стрептомицин больше поражает вестибулярный, а дигидрострептомицин — в основном кохлеарный рецептор (7, 14). Согласно Demon, суточная доза 2 г дигидрострептомицина поражает слуховой нерв, но не затрагивает вестибулярного, а при применении такой же дозы стрептомицина этот автор наблюдал у 80% больных угасание вестибулярной функции.

Что касается времени возникновения поражения, установлено, что понижение слуха наступает гораздо позднее под влиянием дигидрострептомицина, чем стрептомицина. Так, согласно наблюдению Kuhn, под влиянием внутримышечного введения 1 г дигидрострептомицина в сутки повреждение слуха наступает на 30—50-й день после лечения, а от такой же дозы стрептомицина — на 20—30-й день.

Существенную роль играют дозировка и продолжительность лечения. При применении малых доз оба рецептора поражаются гораздо позднее, чем при непродолжительном лечении высокими дозами стрептомицина. Допускают, что поражение VIII черепно-мозгового нерва в известной степени обусловливается также и основным заболеванием, например, туберкулезным менингитом в том смысле, что создаются условия для более легкого поражения нерва стрептомицином.

Множество клинических наблюдений показало, что наличие заболевания VIII черепно-мозгового нерва предрасполагает к быстрому и необратимому поражению слухового органа даже малыми дозами стрептомицина.

Исследуя опытных животных с провоцированным воспалением среднего уха, Valdrich, Stupp и Federsphite доказывают, что после внутримышечного введения одинакового количества антибиотика концентрация его в перилимфе гораздо выше, чем у животных со здоровыми ушами. Эти данные дают основание авторам подчеркнуть, что больным, с предшествующими травматическими или воспалительными поражениями ушей, гораздо больше угрожает токсическое поражение внутреннего уха этими антибиотиками (Гюльхосян, Яшин).

В связи с изучением зависимости между возрастом и ототоксичностью стрептомицина и других аминоглюкозидных антибиотиков установлено, что у новорожденных или детей раннего возраста чувствительность или устойчивость к ним не выше, чем у взрослых. Кроме того, имея в виду трудности выявления у детей грудного и раннего возраста субъективных и объективных проявлений, указывающих на поражения слуха, нельзя установить действительное число этих поражений. Об этом обстоятельстве следует помнить, так как все еще широко применяется стрептомицин для лечения детей грудного и раннего возраста. В последнее время увеличилось число детей с пониженным слухом, граничащим с глухотой, в анамнезе которых обнаруживается, что в грудном возрасте их неоднократно лечили стрептомицином.

Возможность внутриутробной ототоксичности допускается на основании того, что в фетальной крови и в амниотической жидкости обнаруживается наличие стрептомицина. Данные клинических наблюдений не одинаковы — одни авторы подчеркивают, что ототоксичность развивается от нормальных лечебных доз стрептомицина, но другие только допускают возможность поражения слуха. При проведении клинических продолжительных наблюдений Mokdesini и Eulenberger установили, что при наличии нарушенной функции почек и при сверхдозировании стрептомицина, приводящих к высокой концентрации стрептомицина в крови матери, может наступить ототоксикоз у зародыша. При внимательном дозировании и строгом контролировании функции почек опасность ототоксикоза для плода невелика, даже при продолжительном лечении стрептомицином больных туберкулезом беременных в дозах 30—60 г.

Индивидуальная чувствительность к этим препаратам довольно различная — одни больные переносят высокие дозы и продолжительное лечение, а у других через короткие сроки и от малых доз наступает сильное понижение слуха, вплоть до глухоты и нарушения равновесия.

Поражение внутреннего уха в известной степени обусловливается также общей и местной аллергизацией к антибиотикам (Сагалович и Краснов). Fowler использовал препараты антигистамина, которыми ему удалось улучшить поражения слухового и статокинетического анализаторов.

Появление поздних поражений, даже через несколько месяцев, чаще наблюдается в отношении слухового, чем вестибулярного аппарата, особенно у больных, леченных дигидрострептомицином. Перед нарушением слуховой функции появляются шумы в ушах. Legler подчеркивает, что опасность поздней глухоты можно считать ликвидированной, если через 6 месяцев до 1 года после лечения шумы в ушах исчезнут.

Канамицин — один из часто применяемых антибиотиков, занимающих среднее место среди антибиотиков аминоглюкозидной группы по ототоксичности. Он вызывает в основном поражения чувствительных клеток и более низкодифференцированных клеток кортиева органа. Вестибулярные проявления развиваются в редких случаях (Plattig и Keidel и др.). У больных, получавших в течение длительного срока времени дозы в 1 г канамицина, наступает понижение слуха к высоким тонам обычно после первого месяца лечения; это наблюдается у 33 до 55% больных. Пониженный слух не улучшается после прекращения лечения, а часто наступает необратимая глухота.

Гентамицин (гарамицин, рофобацин), помимо превосходного антибактериального действия, вызывает поражение внутреннего уха. Путем клинических наблюдений (Jackson и др.) еще в 1963 году доказали, что длительное лечение высокими дозами гентамицина вызывает понижение слуха, а сравнительно редко — вестибулярные проявления. Выраженные ототоксические проявления особенно часто наблюдаются у больных с поражением почек. На основании большого числа наблюдений Burdial, Mospetul и др. подчеркивают, что при продолжительном лечении этим антибиотиком следует избегать применения высоких доз. Рекомендуют суточную дозу 2 мг на кг веса; при этом необходимо систематически исследовать почечную функцию. Даже при лечении более низкими дозами, по данным сборных статистик, устанавливают у 2 до 6% больных невозвратимые поражения внутреннего уха (Lange, Kempt и др.).

Гистологическими исследованиями на подопытных животных доказано, что гентамицин оказывается более токсическим для вестибулярных центров, чем для периферического анализатора. Однако вестибулярные изменения часто бывают обратимы, тогда как кохлеарные не восстанавливаются (Webster и сотр.).

Как было сказано выше, неомицин один из самых мощных ото- и нефротоксических антибиотиков, но, несмотря на это, однако, он обладает широким спектром антибиотического действия. Он оказывает влияние на грамотрицательные микроорганизмы, в том числе и на синегнойную палочку, на все стафилококки и обладает сильным туберкулостатическим эффектом.

Первые клинические наблюдения, указывающие на поражение слуха под влиянием неомицина, опубликовал Carr в 1950 г. Затем появилось множество публикаций об ототоксическом и нефротоксическом действии этого антибиотика (Goldner, Kärtge—Stoppler).

Нарушение слуха нередко наступает еще в первые дни, но оно может появиться через несколько недель после лечения. Сначала поражается слух к высоким тонам, однако может наступить и двусторонняя необратимая глухота. Вестибулярные изменения отмечаются в легкой форме и в редких случаях, но они обратимы.

Экспериментальными исследованиями Rüedi, Graf и Tschirren (1953) поражений, вызываемых неомицином у морских свинок, установлено, что поражаются сенсорные клетки основного витка, преимущественно наружного ряда. Кроме того, поражается также stria vascularis, однако вестибулярный аппарат остается незатронутым (Stupp и др.).

Прибавление пантотеновой кислоты не понижает токсичности неомицина (Tybergheim, 1962).

НАРУШЕНИЕ СЛУХА ПРИ МЕСТНОМ ЛЕЧЕНИИ АНТИБИОТИКАМИ

При применении различных антибиотиков для лечения хронических отитов или после операционных вмешательств может наступить токсическое поражение внутреннего уха.

Кроме *антибиотиков аминогликозидной группы,* и другие антибиотики, как: тетрациклин, эритромицин, полими-

к с и н и др., попадающие с током крови во внутренее ухо, путем диффузии проникают через круглое окошко в лабиринт.

Данные клинических наблюдений подтверждаются экспериментальными исследованиями, проводимыми над различными антибиотиками. Антибиотики аминоглюкозидной группы, несмотря на различный способ проникания их во внутреннее ухо, либо с током крови или через барабанную полость, скапливаются в высокой концентрации в перилимфе и эндолимфе (Küpper и сотр.). Кумуляция, независимо от способа проникания антибиотика, обусловливается его замедленным выведением лимфатическими жидкостями внутреннего уха.

Установлено, что антибиотики аминоглюкозидной группы при местно. применении вызывают поражение сенсорных клеток во всех витках улитки, тогда как при попадании с током крови они поражают сенсорные клетки только нижнего витка. Токсическое поражение стрептомицином выражено наиболее слабо, а гентамицин и неомицин вызывают тяжелые поражения всех сенсорных клеток (Ходанова и сотр., Brun и Stupp, Küpper и др.).

Значительный ототоксический эффект оказывают эритромицин, тетрациклин, полимиксин, колистин и др. при местном лечении среднего уха. Эти антибиотики, которые при парентеральном применении не поражают внутреннего уха, проникая путем диффузии, вызывают поражение почти всех сенсорных клеток лабиринта (Küpper и сотр., Stupp).

Под влиянием местного лечения хлорамфениколом наступает более слабое поражение сенсорных клеток, и то главным образом основного витка. Наименее токсическим по сравнению со всеми другими антибиотиками оказывается пенициллин, применяемый локально или парентерально (Brun и сотр.).

Все авторы подчеркивают, что токсичность антибиотика зависит от концентрации раствора и от самого растворителя. Типичен случай, описанный Ходоновой и сотр., когда для лечения хронического отита применили высокую концентрацию неомицина — 500 000 ЕД в 10 см³ дистиллированной воды, в виде ушных капель. После лечения в течение 8 дней у больного началось головокружение и понизился слух.

В связи с местным лечением антибиотиками, при котором, помимо аллергизации слизистой среднего уха, когда антибиотики применяются в виде раствора или порошка, могут наступить токсические поражения сенсорных клеток, выраженные понижением слуха и головокружением. Эти явления могут быть ошибочно приняты за наступившее осложнение — лабиринтит; по этому поводу назначают парентерально антибиотики аминоглюкозидной группы, что, однако, приводит к еще более тяжелому поражению внутреннего уха.

Поэтому для местного лечения следует применять малотоксические антибиотики.

Клинически в зависимости от степени поражения анализаторов наступают различные кохлео-вестибулярные изменения.

Поражение улитки уха. Шумы в ушах обычно появляются раньше понижения слуха. Однако некоторые авторы подчеркивают, что появление шума указывает на наступившие нарушения слуха. Прогноз поражения слухового органа под влиянием дигидрострептомицина более хороший, когда при появлении шумов прекращается лечение.

Понижение слуха и глухота зависят от размеров суточной дозы и длительности лечения. Сначала выпадают высокие тоны вне речевой зоны, а позднее поражаются и низкие тоны. Более легкие поражения после отмены лечения могут улучшиться, однако тяжелые поражения остаются необратимыми и даже прогрессируют, достигая глухоты. Одновременно с этим угасает и функция вестибулярного аппарата. Eck подчеркивает, что нарушение слуха, которому предшествуют вестибулярные симптомы, наступает гораздо быстрее.

При внутримышечном введении стрептомицина в суточной дозе 1 г поражается наиболее часто вестибулярный аппарат, а слуховой орган остается от 2 до 7%, при суточной дозе 2 г только у 2 до 12% леченных больных наступает понижение слуха или глухота. Такая же доза дигидрострептомицина вызывает вдвое большее число поражений слуха (Jlberg и сотр.).

Необходимо подчеркнуть, что по сравнению с вестибулярным рецептором закономерности между дозой и временем лечения до появления нарушения слуха не наблюдается. Так, например, Rüedi установил, что при применении одинаковых доз стрептомицина у одних больных глухота наступила через 30 дней, а у других — через 120 дней после начала лечения. Дигидрострептомицин медленно поражает слуховой орган, причем понижение слуха наступает через 2—3 месяца после прекращения лечения, но может усилиться и спустя долгое время после его отмены (27). Это обстоятельство следует иметь в виду при оценке последствий лечения этими препаратами.

Проявления со стороны вестибулярного анализатора. Ведущим начальным проявлением, указывающим на поражение вестибулярного анализатора, является головокружение. Оно выражается в кажущемся движении окружающих предметов вокруг больного или проваливании пола. Характерным признаком спровоцированных стрептомицином поражений вестибулярного рецептора является головокружение при перемене положения тела, например из положения лежа в положение сидя. Головокружение не появляется, когда больной лежит в постели. Подчеркивается также, что дети вообще не жалуются на головокружение (15). Спонтанное головокружение постепенно уменьшается и исчезает после угасания функций обоих рецепторов.

Головокружение обычно появляется на первом месяце лечения стрептомицином, однако интервал до его возникновения зависит главным образом от суточной дозы. Так, например, при суточной дозе 1 г головокружение появляется у 30—60% больных через 5—6 недель, а при суточной дозе 2 г — у 60—80% больных через 3—4 недели (27). Спонтанные вестибулярные проявления не наблюдаются у всех больных с пораженным рецептором равновесия. Довольно часто спонтанный нистагм возникает по направлению взора, и то в обе стороны. Этот нистагм обусловливается двусторонним поражением вестибулярного рецептора. Обычно нистагм является преходящим вестибулярным проявлением, которое быстро угасает. Спонтанный нистагм чаще всего наблюдается при применении суточной дозы 1—3 г (примерно у 3—10% больных), а при применении 2—3 г — у 35—40% больных, однако это зависит от длительности лечения, что имеет значение и для появления признаков нарушенного равновесия (27).

Нарушенное равновесие выражается или наклоном, или пошатыванием тела в неопределенном направлении. У детей младшего возраста нарушенное равновесие выражается в невозможности держать прямо головку — она покачивается без опоры в разные стороны. Этот признак обусловлен перерывом лабиринтных рефлексов к шейным мышцам (вследствие угасания функции лабиринта), однако постепенно наступает компенсация — восстановление равновесия. Экспериментальным исследованием вестибулярного рецептора устанавливается понижение или отсутствие возбудимости, зависящие как от суточной дозы, так и от продолжительности лечения. Поэтому процент случаев с нарушенной вестибулярной функцией варьирует от 10 до 80 (7).

Одностороннее поражение слухового органа

Многочисленные наблюдения случаев поражений стрептомицином доказали возможность одностороннего поражения слухового органа. Кроме того, иногда обнаруживают более сильное поражение только одного звукового рецептора. Гораздо реже наблюдается длительное неодинаковое по силе поражение вестибулярных анализаторов стрептомицином.

Иногда наступает острое поражение обоих рецепторов, например, через 3—5 ч. после однократного внутримышечного введения стрептомицина. Состояние больного улучшается через несколько часов, однако, если через 24 ч. слух не восстановится, наступает стойкое необратимое поражение. Острое поражение улитки сопровождается шумом в ушах и головокружением. Довольно часто эти жалобы не устанавливаются, особенно у тяжело больных, прикованных неподвижно к постели, так как головокружение проявляется только при перемене положения тела (27).

Для профилактики ототоксических поражений аминоглюкозидными антибиотиками необходимо соблюдать следующие правила: 1) применять их только при наличии строгих показаний и, при возможности, заменять другими средствами; 2) перед проведением лечения исследовать функции почек и слух; 3) проверить в анамнезе, не проводилось ли ранее лечение аминоглюкозидными антибиотиками; 4) назначать только средние дозы с учетом общего состояния и возраста больного; 5) еженедельно проводить анализ мочи и контролировать состояние слуха. При появлении шума в ушах и головокружения отменять прием препаратов; 6) по возможности избегать лечения этими антибиотиками больных, работающих в условиях шума; 7) не применять их для лечения детей, так как у них нельзя контролировать слух.

Для предохранения кохлео-вестибулярного рецептора от поражения предлагаются различные средства, как витамины B_1, B_{12}, А, фолиевая кислота и др. Опасностей возникновения осложнений можно с уверенностью избежать применением пантотеновой кислоты в сочетании со стрептомицином, дигидрострептомицином и канамицином и др. В последнее время рекомендуется азотин, производное, полученное при окислении естественного скипидарного масла, соединенное с терпин-гидратом, для внутримышечного введения одновременно с аминоглюкозидными антибиотиками. Снижение ототоксичности пантотенатами и азотином обусловливается уменьшением всасывания антибиотиков, однако это не устраняет их ототоксического эффекта (Rauch). Значительного снижения ото-

токсичности достигают проведением комбинированного лечения монопантотенатом канамицина и азотином, но при применении сульфата канамицина эффекта не наблюдают.

В тех случаях, когда, несмотря на наличие признаков интоксикации, лечение нужно продолжить, рекомендуют прибавить BAL и витамины группы B и A.

Поражения внутреннего уха производными салициловой кислоты. Эти лекарства очень часто применяют в качестве обезболивающих и жаропонижающих средств, но в основном для лечения ревматизма. Уже давно установлено, что после продолжительного лечения ими появляются шумы, уши глохнут, начинается головокружение, а реже появляется и нистагм (9). Расстройства вследствие поражения кохлео-вестибулярного аппарата вызваны скорее всего сверхдозировкой, чем непереносимостью (21). Чаще всего имеет место выраженное токсическое поражение вестибулярного ганглия. Кроме того, поражение охватывает и наружные реснитчатые эпителиальные клетки, главным образом основного витка улитки (61). Как и при интоксикации хинином, поражаются, хотя и более слабо, сосуды лабиринта. Помимо периферического, допускается и центральное поражение сосудов в области кохлеарных ядер.

Поражения обычно преходящие, причем после прекращения лечения салициловыми препаратами наступает улучшение или восстановление слуха; в редких случаях слух ухудшается.

Поражения внутреннего уха хинином

Очень давно известно токсическое действие хинина на слуховой анализатор. Поражения наблюдались преимущественно при лечении малярии. Как частичное проявление тяжелых интоксикаций они наблюдаются после попытки покончить с жизнью приемом больших количеств хинина. В настоящее время хинин применяют в умеренных дозах для лечения гриппозных заболеваний, самостоятельно или в комбинации с анальгином, коразолом и др.

Поражения кохлео-вестибулярного аппарата при лечении хинином обусловливаются чаще повышенной чувствительностью к нему, чем токсическим воздействием. Чаще всего поражаются нервно-эпителиальные реснитчатые клетки кортиева органа и ганглийные клетки вследствие нарушения кровеносных сосудов лабиринта (9). Кроме того ганглийные и эпителиальные клетки поражаются непосредственным токсическим действием хинина на их протоплазму и ядра (9, 61).

Ведущими признаками поражения являются шум в ушах, понижение слуха, головокружение, нарушенное равновесие и позиционный нистагм. Даже при тяжелых поражениях нередко наступает улучшение состояния, однако иногда может наступить сильное понижение слуха, вплоть до его потери.

Поражения внутреннего уха мышьяковистыми соединениями

Поражения внутреннего уха *мышьяковистыми соединениями* чаще встречаются как следствие сверхдозировки, чем в результате сверхчувствительности (61). Гистохимические исследования, проведенные West ...

hagen над внутренним ухом морских свинок после хронической инт-оксикации, показали, по сравнению с контрольными животными, что у них ясно выражено поражение белковосвязанных сульфгидрилов и активности сукциндегидрогеназы, особенно в реснитчатых слуховых клетках и в stria vascularis, однако не установлено активности неспецифической эстеразы после интоксикации мышьяковистыми препаратами.

Эти данные показывают, что интоксикация вызывает нарушения обмена в высокодифференцированных слуховых клетках и в stria vascularis, а эти процессы характерны для многих ототоксических лекарств.

Кохлео-вестибулярные проявления чаще всего наблюдались у больных, лечившихся сальварсаном, однако иногда они появляются и при применении современных противосифилитических препаратов — стоварсола, осарсола и др. Однако эти нарушения возникают не столько от прямого поражения, а преимущественно от лечения ранних форм сифилиса, как следствие реактивных изменений, сходных с реакцией Яриша—Герксгеймера, выраженной гиперемией, серозным пропитыванием и следующим за тем припуханием пораженной ткани. Такие реактивные изменения могут наступить в мозге или в слухово-вестибулярном нерве. Сильное припухание вызывает сдавление нерва в узком внутреннем проходе. Появляются шумы, понижение слуха, головокружение и нарушенное равновесие (9, 41).

Иногда кохлеарные и вестибулярные проявления возникают после лечения больных сифилисом мышьяковистыми препаратами, однако они обусловливаются главным образом недостаточной стерилизацией сифилитического очага, локализованного в слухово-вестибулярном нерве.

НАРУШЕНИЕ СЛУХА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ НЕКОТОРЫХ ДИУРЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ — LASIX (ФУРАНТРИЛ) И ЭТАКРИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Поражения слуха наблюдались при введении высоких доз, например, 1000 мг фуросемида (фурантрил, лазикс) и выражаются понижением слуха и шумами в ушах. При аудиометрическом исследовании обнаруживают пониженное восприятие высоких тонов: 4000 гц с 15 до 30 дб, а иногда до 70 дб. Лекарство, введенное в средней дозе — 250—500 мг, за тот же период времени вызывает более слабо выраженную потерю слуха (Wiegand и Heiland, Ransome). Длительное лечение даже высокими дозами, принимаемыми через рот, вызывает слабое понижение слуха с уплощением кривой преимущественно в зоне около 4000 гц (Wiegand и Heiland).

Клинический опыт и функциональное исследование показывают, что спустя короткий срок времени слух постепенно восстанавливается, однако иногда может наступить стойкое поражение кортиева органа (Johnson и Heiland). Клинические данные подтверждаются гистохимическими исследованиями подопытных животных.

При введении фуросемида в дозе 10—30 мг на кг веса, внутривенно кошкам, Mathod и Thomas установили, что он вызывает в наружных слуховых клетках и клетках Дейтерса основного витка и начала второго витка вакуолизацию и исчезновение ядер.

Если вводить высокие дозы этакриновой кислоты, то обычно не обнаруживают выраженных изменений в слуховых клетках или энзимной активности plexus cochlearis (Haubrich и Schäbzle). Другие авторы на основании экспериментальных исследований этакриновой кислоты допускают, что речь идет больше о преходящем функциональном, чем о необратимом поражении слухового органа (Jung и Machold). В описываемых в литературе случаях стойкого поражения слуха многие авторы допускают, что оно вызвано не столько применением для лечения этакриновых препаратов, сколько другими факторами — почечной недостаточностью или одновременным лечением неомицином. Необходимо подчеркнуть, что нельзя исключить непосредственного и стойкого поражения слуховых клеток лечением этих препаратов (Mathod и Thomas, Wiegand и Heiland).

Противодиабетические средства

Desa и Bhargave наблюдали у больных, лечение которых проводилось противодиабетическими препаратами, производными n-бензил-сульфанил-u-азоприл-мочевиной (R. 94), что после применения суточной дозы 3 г наступает снижение остроты слуха, вплоть до полной глухоты, сопровождаемое шумом в ушах без головокружений. Острота слуха понижается на 40—60 дб в области 4000 гц, но после прекращения лечения восстанавливается. Одновременное назначение 200 мг никотиновой кислоты позволяет избежать таких поражений слуха.

Гипервитаминоз D и слуховой орган

При чрезмерной дозировке витамина D, применяемого для лечения и профилактики рахита или туберкулеза кожи, наступают как остеодистрофические процессы в костной оболочке лабиринта, так и дегенеративные изменения слухового нерва, атрофия реснитчатых эпителиальных клеток кортиева органа, отложение солей кальция в основной мембране (61).

Клиническое состояние характеризуется рвотой, головокружением, нарушенным равновесием, тошнотой. Со стороны кохлеарного аппарата наступает понижение слуха (50).

Поражение внутреннего уха хеноподиевым маслом

Хеноподиевое масло применяют в качестве противоглистного средства, в особенности против аскарид и анкилостом. Активный компонент его, аскаридол, нарушает преимущественно слуховой, слабее вестибулярный аппарат, одновременно вызывая желудочно-кишечные расстройства (6).

Поражение внутреннего уха обусловливается дегенеративными изменениями в спиральном ганглии и в чувствительных клетках основного витка улитки. Установлено также, что вестибулярные поражения вызываются центральными процессами в области ядер. Кохлео-вестибулярные проявления вызываются применением обычной или высокой дозы хеноподиевого масла.

Клинически поражение характеризуется появлением шума в ушах, понижением слуха, вплоть до потери его, что сопровождается головокружением и рвотой. При более тяжелых интоксикациях поражения остаются необратимыми.

Центральные вестибулярные поражения

Центральные невро-вегетативные поражения вестибулярных путей, выражающиеся головокружениями, нарушением равновесия, тошнотой и рвотой, обусловливаются различными медикаментами. Такими препаратами являются *антигипертензивные средства* — алкалоиды группы раувольфии, *гепариноидные соединения, антигистаминовые препараты, цитостатические средства*. Помимо действия на мускулатуру лица и шеи, *ганглиоплегические препараты* вызывают головокружение, неуверенность в походке и тошноту (Flegel), а *туберкулостатические препараты* — производные изониазида — становятся причиной появления у 20% леченных головокружений, головных болей и невритов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ариевич*, В. БМЭ, III, 1957; VIII, 1956. — 2. *Бобровски*. Труды Госуд. Научно-исслед. инст. уха, носа, горла, XXII, 1961. — 3. *Бойкикев, Св. Мед. списание*, XXV, 1938; приложение към *Българска клиника*, 1941; *Мед. летописи*, 9—10, 1941; в Алергология. С. Мед. и физк., 1966 — 4. *Златоверов*. Труды Курского Мед. Инстит., I, 1939. — 5. *Коларов, П*.: Хормони и хормонотерапия. С., Мед. и физк., 1957. — 6. *Николов, П. и сътр*. Фармакология, С., Мед. и физк., 1960. — 7. *Планелс* и *Харитонова*. Побочные явления при антибиотической терапии. М., Медгиз, 1960. — 8. *Попхристов, П*. В: Алергология. С., Мед. и физк., 1960. — 9. *Темкин*. Глухота и тугоухость. М., Медгиз, 1967. — 10. *Цукор. Невропатология и психиатрия*, 5, 1936.— 11. *Узунов, Г*. Принос към учението на екзогенните психози. С., 1947. — 12. *Antonelli et al. Acta oto-laring*., 58, 1964, 105. — 13. *Bauer, L. Zeitsch. Rhinol*., 3, 1967, 48. — 14. *Benitz Arch. Hals. Nas. USW. Heilk*., 169, 1956, 365—366. — 14a. *Beickert. Arch. Ohr. Nas-Krhlheilk*,. 176, 1960, 82—236. — 15. *Bloch u Zha. Ann. Oto-Laryng*., 67, 1956, 481—486. — 16. *Berendes. Ohr. Nas. USW. Heilk*., 82, 1956, 256; *Folia phoniatr*., 14, 1962, 256—258. — 17. *Berk. Zeitsch. Laryng*., 41, 1962, 256—259. — 18. *Bettecken. Munch. med. Wschr*., 82, 1957, 1882—1886. — 20. *Breuninger, H. N. O*., 13, 1965, 125—126.

21. *Brugsch*. Vergiftungen im Kindesalter. Eneke Verlag., 1956. — 22. *Casalis*. Maladie du Pharynx. Paris Masson e Cie, 1961. — 23. *Cause. Ann. D'-oto-laryng*., 66, 1949, 518—539. — 24. *Choremis u Spiliopulos. Dtsch. med. Wsch*., 64, 1938. — 25. *Christ. Rosenthal*. Atmungsorgane in Erkrankungen durch Arzneimittel. Stuttgart, Thieme Verlag, 1966. — 26. *Cole*. Les troubles de l'inervation pharyngolaryngée. Paris, Masson Cie, 1946. — 27. *Eckel — Altenburger*. Die Streptomycinschäden des Ohres. Leipzig, Barth Verlag, 1960. — 28. *Engström — Rohnen. Acta oto-laryng*., 54, 1965, 171—178. — 29. *Fowler. Acta oto-laryng. sup*. 78—193—197, 1949. — 30. *von Harnack Dtsch. med. Wsch*., 85, 1964, 1577—1581. — 31. *Hechl. Arch. experim. Pathol. und Pharmakol*., 1, 1936, 3. — 32. *Hennebert. Ann. oto-laryng*., 70, 1953, 473—477. — 33. *Hoigné*. Arzneilmittel. Alergie. Hübner Verlag, 1965. — 34. *Kahl. Dtsch. med. Wsch*., 76, 1951, 944—948. — 35. *Kistein*. Dermatologische Erkrank der Mundhöle. Thieme Verlag. 1962, Bd. II, Teil I, 295—298.— 36. *Kuhn. Arztl. Wschr*., 667, 1950. — 37. *Kulenkampf—Tarnow. Nervenarzt*., 27, 1956. 178—181. — 38. *Legler. Dtsch. med. Wschr*., 84, 1959, 69—72. — 39. *Leiser. Med. Klinik*, 60, 1965, 305—308. — 40. *Maduro et Bouche*. Les Maladie du Pharynx. Paris, Masson et Cie, 1965.

41. *Marx.* Kurtzes Handbuch. Ohrenheilk, Jena, Fischer Verlag, 1948. — 42. *Moser. Arch. Ohr. Nas usw. Heilk.*, 173, 1958, 285–288. — 43. *Mueller. Pract. oto-laryng.* (Basel) 26, 1964, 91–93. — 44. *Neumann. Fortsch. Hals. Nas Ohren.* (Basel), 1962. — 45 *Ombredanue Ann. Oto-laryng.*, 68, 1951, 295—300. — 46. *Pentschev, A.* Handb. Alg. Phatolog. Anatom. Springer Verlag, 1952. Bd. IV, Teil. I. — 47. *Pfeiffer.* Endokrine System in Erkrankungen durch Arzneimittel: Stuttgart, Thieme Verlag, 1966. — 48. *Poleman.* Klinik u. Therapie des Pilzkrankheiten. Stuttgart, Thieme Verlag, 1961 — 49. *Richter. J. Neurophatol.*, 153, 1949. — 50. *Rosberg.* Ohr. Nas. Kehle in Erkrank. durch Arzheim., Thieme Verlag, 1966, 201—210; *Arch. Ohr. Nas Rehl. Heilk.*, 188, 1967, 201—210. — 51. *Rost.* Practicum der Allergische Krankh. Barth. Verlag, 1958. — 52. *Rüedi. Acta oto-laryng.*, 178, 1949. — 53. *Schellong: Mediziniche,* 1966, 1484—1486. — 54. *Schmidt. J. Neuropathologie,* 368, 1948 — 55. *Servopulos. Praxis,* 47, 1958, 742—746. — 56. *Spoendlin. Pract. oto-laryng.*, 28, 1966, 305—309—57. *Staudt. HNO,* 15, 1967, 139—142. — 58. *Stupp et al. Acta oto-laryng.*, 61, 1966, 243—248.—60. *Van Rey* Erkrankungen durch Arzneimittel. Thieme Verlag, 1966. — 61. *Werner.* Das Labyrinth. Jena, Thieme Verlag, 1940.

Дополнительная литература ко II изданию на русском языке

61. Cada, K. *C. slov. otolaryng.* 20, 1971, 33—38. — 62. De Sa Bhargave *Acta oto-laring.*, 64, 1967, 537. — 63. Doering, P. Théreostatica 377 cn Klinik und Therapie der Nebenwirkungen. o. g. Thieme. Stuttgart, 1973. — 64. Federspil, P. *Acta oto-Rino-laryng.*, 207, 1944, 487—488. — 65. Flegel, H. Klinik und Therapie der Nebenwirkungen. G. Thieme Stuttgart, 1973. — 66. Ilberg, Z. *Laryng.-Rinol.*, 53, 1974, 112—120. — 67. Rauch, S. *Antibiotica,* in klinik und Therapie der Nebenwirkungen. G. Thieme, Stuttgart, 1973, 162—190. — 68. Rempt Z. *Laryng.-Rinol.*, 49, 1971, 504. — 69. Scheiber, U. *HNO* (Berl.), 21, 197 180—181. — 70. Stupp. *Acta oto-laryng.*, suppl., 1970, 262.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК И МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

Почки, ввиду их особого положения в системе обмена веществ, играют важную и ответственную роль в судьбе лекарств в организме. Значительная часть лекарственных средств выводится через почки при неодинаковом в отдельных случаях концентрационном индексе (отношение между концентрацией данного вещества в плазме крови и в моче). Нередко эти лекарства достигают более высоких концентраций в моче и почечных структурах, чем в плазме крови.

Еще не так давно считали, что лекарства и их метаболиты выводятся через почки посредством биофизических, соответственно биохимических механизмов. Исследования последних лет показали, что эти механизмы сравнительно ограничены и что большая часть лекарств выводится посредством клубочковой фильтрации, канальцевой секреции, экскреции и реабсорбции и при участии сложных трансферных энзимных систем. Основной путь выведения отдельных лекарственных средств через почки в различных случаях различен.

Почки принадлежат к органам, обладающим наиболее интенсивным кровоснабжением. Составляя всего около 1/250 веса организма, они получают свыше 125% минутного объема крови. Поступающая в почки кровь распределяется главным образом в функциональных структурах и сравнительно меньше идет на удовлетворение трофических потребностей. Обильное кровоснабжение нефронов в единицу времени обусловливает возможность продолжительного и полного контакта между кровью и этими структурами, что имеет большое значение для правильного течения основных физиологических процессов в нефроне. С другой стороны, однако, эта возможность интимного и продолжительного контакта создает условия для поражения почки токсическими веществами, в том числе и медикаментами, даже в сравнительно низких концентрациях.

Возможностям поражения почек лекарствами в значительной мере благоприятствует и своеобразное снабжение этих органов лимфой. Почечная лимфа представляет собой смесь из плазмы и первичной мочи; при закупорке мочеточника в лимфатические пространства проникает и окончательная моча из лоханок. Исследованиями последних лет было установлено, что концентрация ряда лечебных средств в лимфе, в частности антибиотиков и некоторых химиотерапевтических лекарств, во многих случаях превышает их концентрацию в плазме крови и моче. Высокие концентрации ряда медикаментов в интерстиции и лимфатических пространствах почки несомненно благоприятствуют наступлению вредных воздействий и объясняют сравнительно большую частоту канальцево-интерстициальных поражений в подобных случаях.

В почках осуществляется ряд важных процессов биотрансформации лекарственных средств. Наряду с печенью, почки принимают активное участие в окислении, восстановлении, расщеплении и связывании лекарств. В результате таких изменений во многих случая получаются нетоксические конечные продукты, но нередко последние могут оказаться более активными, а соответственно и более токсичными по сравнению с исходными веществами. Поучителен в этом отношении пример с так наз. сульфаниламидной почкой, когда в канальцах и интерстиции происходит выкристаллизовывание ацетилированных сульфаниламидных метаболитов.

Важную роль играют почки и в поддерживании водно-электролитного гомеостаза в организме, что отражается на активности и судьбе лекарственных средств. Для правильного выведения из организма лекарств и их метаболитов большое значение имеют величины диуреза, удельного веса и pH мочи. В ряде случаев при нарушении этих показателей в почках может значительно повыситься концентрация или накопление лекарственных средств в опасных количествах и формах.

Интенсивное кровоснабжение, а также важное и ответственное участие почек в биотрансформации лекарственных средств создает условия для широкого и продол-

жительного контакта этих средств с почечнымиструктурами. В ряде случаев (повышенная концентрация, измененный химический состав и физические свойства лекарственных средств и их метаболитов) это приводит к разнообразным и различным по степени поражениям почечных структур и возникновению патологических состояний, в некоторых случаях заметно отличающихся от таковых при «спонтанной» патологии этих органов. Поставленный в свое время вопрос о том, могут ли медикаменты повредить здоровую почку, теперь уже получил положительный ответ (43).

Поражениям почек лекарственными средствами благоприятствуют и некоторые особенности структурного и функционального устройства нефрона. Почки активнейшие в физиологическом отношении органы. В цитологическом аспекте эту активность можно измерить и оценить посредством так наз. митозного показателя (МП) — путем определения числа и характера клеточных митозов — и радиоактивного индекса (РИ) — путем применения меченых изотопов. По данным Edwards и сотр. (42) и Messier и сотр. (98), клетки нефрона обладают весьма высокой физиологической и регенеративной восстановительной способностью, в особенности в некоторых из фаз своей деятельности. В этой способности существуют различия между эпителиальными и эндотелиальными клетками стенок клубочковых капилляров и клетками стенки канальцев. По данным Schuetze и сорт., РИ эпителия канальцевой стенки составляет 0,60%, а эндотелия базальной мембраны — 4,00%. Высокая биологическая активность клеточных элементов почки обусловливает их довольно значительную ранимость, в том числе и лекарственными средствами.

Патогенетические механизмы поражения почек лекарствами еще не вполне выяснены. По-видимому, в различных случаях они различны и зависят от предшествовавшего состояния почки, от природы, дозы и способа применения лекарственного средства, от реактивности организма и т. д. Вероятно, наиболее простыми патогенетически являются непосредственные поражения почечных структур — в результате токсичности самого лечебного средства и некоторых его метаболитов или же вследствие полученных в почках неадекватных концентраций и контактов. В некоторых случаях значение имеют отложения лекарств и продуктов их метаболизма в структурах нефрона, наиболее часто в мезангии и базальной мембране, в канальцах и интерстиции, вокруг сосудов и т. д. Отложения в лоханке могут привести к медикаментозному литиогенезу. В настоящее время таким типом патогенеза объясняют сравнительно немногие лекарственные нефропатии, например, некоторые формы «сульфаниламидной» почки.

Случаи поражения почек лекарствами считают в большинстве выражением нарушенного иммунного ответа. Сравнительно небольшое число лекарственных средств являются полными антигенами — некоторые вакцины, лечебные сыворотки и пр.; большинство — неполные антигены, соответственно гаптены, получающие антигенные свойства, связавшись с определенными белковыми структурами. Нередко антигенными свойствами обладают не лечебные средства, а продукты их биотрансформации в организме. Для характера и силы иммунной реакции наряду со специфическим гаптеном значение имеет и белковый носитель. В связи со своеобразной структурой почки лекарственные поражения иммунного типа локализованы почти исключительно в клубочках, будучи II-гистотоксического и III-гистолитического типа. Реакции I типа наблюдаются сравнительно редко, например, в некоторых случаях сывороточной болезни, сульфаниламидных ангиитов и пр.

В последнее время накопился ряд экспериментальных и клинических наблюдений, указывающих на то, что многие лекарственные нефропатии обладают аутоиммунным характером. В этих случая предполагают, что лекарственные средства вызывают денатурацию структур нефрона, главным образом базальной мембраны, причем полученные продукты действуют в качестве аутоантигел и приводят к реакциям IV-замедленного типа.

Концепция об иммунной природе ряда лекарственных поражений почек заметно изменила представление об их морфогенезисе. Было установлено, что, в частности, иммунные медикаментозные гломерулиты обусловлены специфическими отложениями в структурах клубочков — главным образом в базальной мембране и мезангии. Эти отложения состоят из комплекса сочетанного антигена-антитела, наиболее часто JgG, сравнительно реже фракций JgM, β_1C, сывороточного комплемента; фибриноген обычно отсутствует, в отличие от спонтанных иммунных гломерулопатий. Отложившиеся комплексы оказывают цито-, соответственно гистолитический эффект и приводят к нарушению структуры и функций клубочка.

Клетки стенок почечных канальцев, в частности клетки проксимального извитого мочевого канальца, некоторые части петли Генле и дистального извитого мочевого

канальца чрезвычайно богаты энзимными системами — до 40% цитоплазматического содержимого. Такое скопление энзимов связано со специфической биологической активностью этих структур и обусловливает основные функции этой части нефрона. Ряд современных лекарственных средств — антибиотики, химиотерапевтики, цитостатики и пр. — являются активными ингибиторами важных энзимных систем и могут привести к тяжелым и необратимым расстройствам их функций. Считают, что такой энзимопатический характер могут иметь некоторые медикаментозные поражения, в частности, поражения канальцево-интерстициальных структур почки.

Почки представляют ссбой сосудистые структуры специфической морфологической и функциональной организации. В связи со своей обильной васкуляризацией они особенно подвержены вредным воздействиям тех лекарственных средств, которые поражают сосуды: сульфаниламидов, мочегонных средств, гидролазиновых производных, цитостатиков, кортикостероидов и др.

Точный патогенетический механизм в каждом отдельном случае лекарственной нефропатии разгадать трудно. Даже одно и то же лекарство может в отдельных случаях иметь неодинаковый механизм действия; нередко это совместное или поочередное действие нескольких патогенетических механизмов. Большое значение для возникновения, характера и течения лекарственных поражений почек имеет и состояние органа. Уже подвергшиеся до того поражению почечные структуры гораздо чувствительнее, при прочих равных условиях, к вредным воздействиям лекарств. При почечной недостаточности процессы биотрансформации лекарственных средств осуществляются неудовлетворительно, что не исключает возможности образования ненормальных, более токсичных метаболитов. С другой стороны, блокированное выведение лекарственных средств в этих случаях приводит к повышению концентрации, достигающей токсической, даже при обычной дозировке.

Лекарственные поражения почек наблюдаются сравнительно чаще и протекают тяжелее у детей и у пожилых: у первых по причине еще неполного развития органа, а у вторых — в связи с нарушением слаженности основных функций почки — клубочковой фильтрации, канальцевой адсорбции и экскреции, кровотока. Часто лекарственные нефропатии развиваются у людей с аномалиями почек, в частности, при рудиментарной почке, при нарушениях оттока мочи, кровоорошения и пр.

Частоту лекарственных нефропатий установить трудно. Многие врачи, не распознав, приписывают их основному заболеванию. Нередко их течение клинически и лабораторно скрытое, а если их и обнаружат, то толкуют неправильно. Принято считать, что число лекарственных поражений почек в связи со своеобразным «медикаментозным взрывом» в последнее время неуклонно растет. Fabre (1967) считает, что не менее 10% почечной патологии обусловлено лекарствами, Северова (1969) указывает 13,8%, а Thiele и сотр. — почти вдвое более высокие цифры.

Интересный патоморфоз отмечают за последние годы в отношении природы вредно действующих медикаментов. В то время как 2–3 десятилетия тому назад поражения почек чаще всего отмечались при лечении тяжелыми металлами, в первую очередь ртутью и золотом, а позже — сульфаниламидными препаратами «старого типа», в настоящее время большинство и наиболее тяжелых лекарственных нефропатий отмечается при лечении антибиотиками, анальгетическими средствами и некоторыми цитостатиками.

По все еще не вполне выясненным причинам и механизмам в лекарственных поражениях почек большей частью отмечается подчеркнутая топографическая избирательность — с преимущественным поражением клубочков или канальцево-интерстициальной системы и сосудов. В далеко зашедших стадиях или при особой агрессивности поражающего агента возможны и комбинированные, одновременные или последовательные, поражения нескольких структур почки — до полного разрушения органа.

Клинические проявления большинства лекарственных нефропатий тождественны некоторым из спонтанных заболеваний почек, однако нередко можно наблюдать и особенности, не наблюдаемые при последних.

Классификацию поражений почек и мочевых путей лекарственными средствами построить нелегко. Наиболее логично было бы расположить их по этиологическому признаку — в зависимости от природы вредно действующего лекарства. Однако весьма часто можно наблюдать поражение различных частей нефрона одним и тем же лекарственным средством, которое обусловливает различные клинические симптомы. С другой стороны, ввиду подчеркнутой однотипности почечных структур, вредные моменты, разные по характеру и механизму действия, могут привести к одинаковым поражениям. В связи с этим лекарственные нефропатии обычно классифицируют по их преимуще-

ственной локализации — в клубочках, в канальцево-интерстициальных структурах и пр. Весьма час[то] из дидактических и практических соображений приходится выделять и отдельные этиологически обусловленные клинические формы и проявления.

В большом числе случаев поражения почек лекарствами клинические и лабораторные симптомы со стороны этих органов являются ведущими. Однако нередко вместе с тем наблюдаются признаки вредных воздействий и на другие органы, чаще всего на кожу, органы пищеварения, сердечно-сосудистую систему и пр. А, кроме того, не следует пренебрегать и проявлениями основного заболевания, в связи с которым проводилось лечение. Из сочетания этих трех клинических компонентов в ряде случаев лекарственной нефропатии оформляются своеобразные и неповторимые клинические и лабораторные синдромокомплексы.

ОСТРЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК

Механизм острых почечных поражений, вызываемых лекарственными средствами, может быть различным. Часть этих поражений является результатом общих, обусловленных лекарствами, изменений во всем организме с последующим вторичным поражением почечных структур — так наз. «предпочечный механизм поражения». В других случаях лекарственные средства, применяемые в нормальных дозах, могут вызвать непосредственное поражение почек либо посредством аллергической реакции, либо путем отложения в канальцевом аппарате кристаллов этих лекарств или других веществ, выводимых с мочой под влиянием медикаментозного лечения. Хотя и редко, лекарственные средства могут вызвать поражения, которые приводят к нарушению оттока мочи в нижних мочевых путях с соответствующими последствиями: застоем мочи, гидронефрозом, инфекцией и др.

В зависимости от локализации и характера острые почечные поражения, вызываемые лекарственными средствами, делятся на:

1. Острые лекарственные гломерулонефриты.
2. Симметричный кортикальный некроз.
3. Острые лекарственные поражения почек преимущественно канальцево-интерстициальной локализации.
4. Острые лекарственные поражения почечных сосудов.
5. Острые лекарственные обтурационные уропатии.

ОСТРЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЫ

Острые лекарственные гломерулонефриты могут быть очагового или диффузного характера[1].

Острый диффузный лекарственный гломерулонефрит, по Heintz, может возникнуть в виде «ранней анафилактической реакции» на применение данного лекарства или как «поздняя реакция» спустя некоторое время с момента приема лечебного средства (7).

Ранний острый диффузный гломерулонефрит появляется при предварительной сенсибилизации организма данным медикаментом, уже при-

[1] Очаговые лекарственные гломерулонефриты описаны в разделе о хроническом рецидивирующем лекарственном геморрагическом нефрите.

менявшемся прежде. Повторный прием спустя некоторое время того же лекарства приводит к возникновению анафилактической реакции (реакция антиген-антитело) с выраженной локализацией в почках. Симптомы лекарственного диффузного гломерулонефрита не отличаются от симптомов диффузного постинфекционного гломерулонефрита. И здесь для постановки диагноза имеют значение протеинурия, гематурия, гипертония и отек.

Так наз. *поздний диффузный гломерулонефрит* возникает не непосредственно после применения лекарственного средства, а спустя некоторое время, чаще всего — через несколько дней. Подходящим примером может послужить поздний диффузный гломерулонефрит, наступающий через несколько дней после введения лечебной сыворотки. В этих случаях поражения почек составляют часть явлений развившейся сывороточной болезни.

Описаны тяжелые диффузные гломерулонефриты со смертельной уремией у больных, которым вводят лошадиную противораковую сыворотку. Предполагают, что в данном случае имеет значение и большая доза сыворотки (7).

Диффузные гломерулонефриты можно наблюдать и при применении *вакцин против брюшного тифа, паратифа, дифтерии, столбняка, оспы, полиомиелита* и др. (13).

В числе других лекарств, которые могут вызвать поражения почек типа диффузных гломерулонефритов (ранняя и поздняя формы), можно перечислить следующие: *антибиотики,* п р о к а и н, *сульфаниламиды, противоревматические средства* — б у т а д и о н и др.

Лечение острых лекарственных диффузных гломерулонефритов проводят приблизительно так же, как лечение диффузного постинфекционного гломерулонефрита. Разница заключается лишь в том, что при лечении лекарственного диффузного гломерулонефрита не применяют антибиотиков. Показаны *антигистаминовые препараты* и малые дозы *глюкокортикоидов.* При выраженной гипертонии назначают, соблюдая осторожность, *гипотензивные средства.*

При наступивших *осложнениях* со стороны сердца — острая левосторонняя сердечная слабость, со стороны легких — отек легких, со стороны мозга — отек мозга — лечение проводят, соблюдая общепринятые принципы: строфантин, кровопускание, перитонеальный диализ или гемодиализ с ультрафильтрацией.

При развитии *анурии* и *уремии* принимают меры для поддерживания совместимого с жизнью гомеостаза — поддерживание водно-минерального баланса, борьба с ацидозом и применение некоторых внепочечных методик для удаления токсических веществ (1, 2, 11).

СИММЕТРИЧНЫЙ КОРТИКАЛЬНЫЙ НЕКРОЗ

Это своеобразное заболевание коркового слоя почек, отличающееся глубоким некрозом. Если некрозом охвачены все элементы, говорим о *тотальном симметричном кортикальном некрозе,* а если поражение распространилось лишь на часть элементов коры почки — *о частичном кортикальном некрозе.*

Симметричный кортикальный некроз встречается часто у беременных и рожениц в связи с массивными кровотечениями или при преждевременной отслойке плаценты, но может быть следствием и медикаментозного аллергического шока или тяжелой реакции организма на введенные лечебные сыворотки — феномен Санарелли—Шварцмана. Применение соответствующего вредящего лечебного средства приводит к свертыванию крови в сосудах, причем тромбоциты и фибриноген за короткое время превращаются в фибрин и тромбоцитарные агрегаты. Это микросвертывание причиняет закупорку капилляров, в том числе и капиляров к клубочков. При этом внутрисосудистом свертывании расходуются коагулирующие факторы и тромбоциты, т. е. возникает консуматявная коагулопатия. Нарушения в свертывании обусловлены дефибринизацией с уменьшением факторов V и VII (5).

В результате закупорки капилляров тромбами прекращается фильтрация и наступает анурия. При частичном кортикальном некрозе обычно наблюдается олигурия.

Для предупреждения тромботических процессов в клубочках и других органах рекомендуют лечение антикоагулирующими средствами, лучше вего гепарином в виде длительного вливания — по 20 000 и больше единиц в сутки. В случае возникновения анурии лечение проводят по общим принципам лечения острой почечной недостаточности.

Прогноз при тотальном симметричном кортикальном некрозе неблагоприятен. В последнее время считают, что настойчивое проведение гемодиализационного лечения в течение месяцев может и при тяжелых формах привести к восстановлению почечной функции, хотя и неполностью. При частичном кортикальном некрозе почечная недостаточность не столь тяжела: наблюдаются более частое излечение и восстановление почечной функции в той или иной степени.

У больных, перенесших частичный симметричный кортикальный некроз, при рентгенологическом исследовании часто обнаруживают мелкие кальцификаты в области почек — доказательство перенесения этой болезни.

ОСТРЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО КАНАЛЬЦЕВО-ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

Лекарственная острая почечная недостаточность

Ряд лекарств может вызвать тяжелые дистрофические и некротические изменения в канальцевом аппарате почек. К этой группе относятся *сульфаниламиды,* в особенности в комбинации с уротропином, трипафлавин, *соли золота, рентгенологические контрастные вещества, хлораты калия* и *натрия, производные мышьяка, ртути, препараты фосфора и висмута,* сульфат меди, уксусная кислота и др. (1, 2, 12).

Эти средства обладают различным механизмом действия. В одних случаях выделяющиеся через почки лекарства оказывают прямое токсическое действие на эпителий канальцевого аппарата при особой

индивидуальной чувствительности этих клеток к препарату; это бывает при лечении мышьяком, золотом и др. Некоторые лекарства могут выкристаллизоваться в почечных канальцах и привести таким образом к поражениям почек; таковы сульфаниламиды. Иногда эпителий канальцев подвергается поражению вследствие аллергических реакций, а в других случаях — посредством нарушения кровообращения, обусловленного влиянием лекарственного средства — например, тяжелый гемолитический шок, вызванный уксусной кислотой (8), тяжелый коллапс под действием венсстазина (14).

Клинически острые медикаментозные тубулопатии выражаются прежде всего в олигурии, доходящей в тяжелых случаях до анурии. Резкое уменьшение продукции мочи приводит к развитию прогрессирующей азотемии, а затем и к уремии. Прекращение отделительной функции почек, в свою очередь, обусловливает задержку воды в организме, и при чрезмерном терапевтическом введении жидкостей в организме развиваются тяжелые гипергидратационные синдромы, а возможно наступление и отека легких и мозга. Опять-таки в связи с олигурией (анурией) наблюдаются различные по своей тяжести электролитные нарушения — гиперкалиемия, гипермагниемия, гипонатриемия и гипохлоремия. Увеличивается количество сульфатных и фосфатных анионов, участвующих в развитии метаболитного ацидоза.

Эта так наз. *олигурийная*, соответственно *анурийная фаза* лекарственной туболопатии длится обычно от 5 до 18 дней. Если за это время не наступит смерть, то болезнь, как правило, переходит в спасительную *полиурийную фазу:* в связи с обратимостью болезненных процессов в канальцевом аппарате восстанавливается мочеотделение, которое может иногда стать настолько обильным (более 5000 мл в сутки), что приводит к дегидратации организма, а иногда и гипокалиемии. Эти нарушения также могут быть опасными и требуют соответствующих коррективов — назначение жидкостей и солей.

Лечение острых лекарственных тубулопатий и связанных с ними олиго- и анурии соответствует общим принципам лечения острой почечной недостаточности. При тяжелых внутрисосудистых гемолизах, обуславленных лекарствами (например, при гемоглобинурийной лихорадке после приема хинина больными малярией), требуется раннее обменное переливание крови (от 3 до 10 л). В олиго-анурийной фазе наиболее существенными являются мероприятия, направленные на сохранение водно-минерального баланса и борьбу с метаболитным ацидозом. При угрожающих жизни азотемиях (концентрация мочевины выше 200 мг % или остаточного азота выше 100 мг %), а также при выраженной гиперкалиемии (концентрация калия в сыворотке выше 7 мэкв/л) прибегают к внепочечным методам выведения токсических и лишних веществ из крови (гемодиализ в искусственной почке или перитонеальный диализ).

Прогноз при острых лекарственных тубулопатиях весьма серьезный. При правильном лечении возможно полное выздоровление, поскольку болезненные изменения в почках вполне обратимы. Своевременное применение и с к у с с т в е н о й п о ч к и и л и п е р и т о н е а л ь н о г о д и а л и з а решительно улучшает прогноз, так как при помощи этих методов можно преодолеть критические моменты, к которым приводит острое нарушение почечной функции.

Острые лекарственные интерстициальные нефриты

Лекарственные средства могут обусловить и болезненные сдвиги в интерстиции почек типа интерстициальных нефритов. Эти сдвиги могут быть очаговыми или диффузными.

Острые интерстициальные нефриты могут возникнуть под влиянием *сульфаниламидов,* и р г а п и р и н а, *сульфанилмочевинных препаратов,* ф е н а ц е т и н а, п е н и ц и л л и н а и др. Применение фенацетина чаще приводит к хроническому интерстициальному нефриту (фенацетиновая почка).

Поражение интерстиция почек может быть непосредственным (токсическое воздействие) или аллергическим.

Клиническое течение острых интерстициальных нефритов (очаговых или диффузных) весьма нетипично. Наблюдаются протеинурия, эритроцитурия и цилиндрурия. Кровяное давление в норме. При диффузном и тяжелом болезненном процессе в интерстиции может наступить уменьшение мочеотделения.

Лечение острых интерстициальных лекарственных нефритов требует в первую очередь прекращения вредно действующего лекарства. В тяжелых случаях с олигурией и азотемией лечение проводят как при острой почечной недостаточности.

Прогноз острых интерстициальных лекарственных нефритов не особенно тяжелый и зависит от применяемого лекарства, его дозировки, продолжительности применения и индивидуальной переносимости.

ПАПИЛЛЯРНЫЙ НЕКРОЗ

Папиллярный некроз — своеобразное заболевание, связанное с инфарктом одного или более почечных сосочков. Чаще всего встречается как осложнение сахарного диабета, хронического пиелонефрита или интерстициального склероза, но может быть обусловлено применением лекарственных средств, а особенно хроническим злоупотреблением *анальгетиками* (6) и, реже, аллергической реакцией при введении *сульфаниламидов* или может быть следствием ретроградной пиелографии.

Папиллярный некроз может возникнуть при всех состояниях, при которых нарушается кровоснабжение почечных сосочков.

По данным Lauler (9), большой цифровой материал (250 случаев, описанных в мировой литературе) показывает, что заболевание встречается в два раза чаще у женщин. У 57% больных обнаружен сахарный диабет, а у 31% — инфекции мочевых путей. По Zollinger (18), наблюдаются следующие этиологические типы папиллярного некроза:

1. *Острый воспалительный тип* («papillitis necroticans») — наиболее частый, встречающийся главным образом при экссудативно-деструктивном пиелонефрите. При этом диабет и застой мочи играют роль предрасполагающего фактора. Чаще всего причиной является инфекция. Реже это могут быть аллергические реакции на медикаменты — сульфаниламиды, рентгеноконтрастные вещества и др.

2. *Хронический компрессивный тип,* встречающийся при хронических интерстициальных склерозах.

3. *Васкулярный тип,* который наблюдается сравнительно редко — при атеросклерозе, артериальном тромбозе, тромбозе почечных вен, шоке, асфиксии и гемолитической анемии новорожденных.

Злоупотребление анальгетиками может привести к поражению vasa recta с последующим папиллярным некрозом.

Клинически папиллярный некроз может протекать с лихорадкой, повышением температуры, болями в пояснице, лейкоцитурией, гематурией макроскопического характера. Иногда наступает тяжелая почечная колика, вызванная закупоркой мочеточников кусочками некротизированных сосочков. При тяжелых и двусторонних формах могут появиться и признаки почечной недостаточности. Эта форма с неблагоприятным прогнозом. В других случаях патологические процессы протекают не столь остро и драматично, могут получить и подострый и хронический характер.

Важным для *диагноза* является наличие хронического пиелонефрита или сахарного диабета, применение лекарственных средств, которые могут вызвать ишемию и некроз сосочков, установление выраженной и внезапно появившейся гематурии, а также и обнаружение в моче кусочков некротизированных сосочков (10). Полезным для правильного диагноза может оказаться и рентгенологическое исследование почек (16).

Лечение папиллярного некроза заключается в прекращении применения лекарства, считаемого вредящим этиологическим фактором, в борьбе с инфекцией, обеспечении правильного лечения сахарного диабета, а при явлениях почечной недостаточности — в проведении соответствующих мероприятий по уже известным принципам. При закупорке мочеточников некротизированными сосочками показано оперативное лечение.

ОСТРЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕЧНЫХ СОСУДОВ

Некоторые лекарственные средства могут даже в нормальных дозах привести к поражению кровеносных сосудов почек (артериит). Здесь воспалительный процесс может быть гранулематозного или некротизирующего характера. Существенную роль в его возникновении играет повышенная чувствительность организма к лекарственным средствам и лечебным сывороткам.

К лекарствам, которые могут вызвать поражения кровеносных сосудов почек, относятся *антибиотики, сульфаниламидные препараты соли тяжелых металлов, лечебные сыворотки* и др.

Клинически некротизирующий артериит может выразиться в гематурии с признаками почечной недостаточности. Повышается артериальное давление. Больные жалуются на боли в животе и пояснице; наблюдаются лейкоцитоз и сильное ускоренное оседание эритроцитов. Диагноз, разумеется, весьма затруднителен и может быть поставлен при помощи биопсии почки.

Лечение лекарственных артериитов требует, в первую очередь, прекращения приема «подозреваемого» лекарства. Можно назначать глюкокортикоиды, витамины и препараты кальция.

ХРОНИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК

ХРОНИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК С ПРЕИМУЩЕСТВЕННОЙ ЛОКАЛИЗАЦИЕЙ В КЛУБОЧКАХ

Лекарственные нефрозы

Развитие нефротических состояний при лечении рядом лекарственных средств было известно уже Munk (1908). Долгое время подобные состояния наблюдались почти исключительно при лечении *солями некоторых тяжелых металлов,* главным образом ртути, висмута и золота. В последнее время количество медикаментов, приводящих к развитию в различной степени выраженных нефротических проявлений, значительно увеличилось. Нефротические состояния можно наблюдать при лечении рядом *противосудорожных средств* — мезантоином, тридионом, парадионом и пр., некоторыми *противодиабетическими препаратами* — толбутамидом и перхлоратом калия, некоторыми *урикolитическими средствами* — фенилбутазоном, пробенцидом (бенемитом), пеницилламином, некоторыми *антибиотиками* (пуромицин), героином и пр.

Частота лекарственных нефрозов не уточнена; по-видимому, она зависит от применения различных медикаментов. Сравнительно чаще всего нефротические проявления наблюдаются после применения противосудорожных средств (до 15%) и пеницилламина (приблизительно более 10%). В экспериментальных условиях, а первоначально и у людей, лечение пуромицином (антибиотик аминонуклеозидного ряда) почти в 100% случаев сопровождалось развитием нефроза. Лекарственные нефрозы наиболее часто развиваются после продолжительного лечения, но могут возникнуть и после однократного применения данного медикамента.

Патогенетические механизмы развития лекарственных нефрозов не выяснены. Не исключена и возможность аллергических моментов, в частности, после применения содержащих ртуть косметических средств. Тщательное морфологическое изучение лекарственных нефрозов в течение последних лет, в том числе и иммуногистохимические и электронномикроскопические исследования, показали, что как при спонтанных нефрозах и здесь идет речь о болезнях, вызываемых отложениями, причем локализация этих отложений (субэпителиальная, в базальной мембране или мезангии), их морфология и состав бывают различными в разных случаях. При аминонуклеотидном нефрозе в базальной мембране отлагается лекарство, расстраивающее целость этой структуры будь-то непосредственно или, как предполагает Dubach (38), путем интерференции с некоторыми энзимными системами. Becker и сотр. (11) при ртутных нефрозах обнаружили в базальной мембране зернистые субстанции, содержащие ртуть. Подобные изменения были установлены и при нефрозе после лечения препаратами золота (88).

В последнее время особенно детально изучен в отношении патогенеза и морфогенеза нефроз, возникающий после лечения пеницилл-

аминоом; такой нефроз развивается примерно у 10% принимающих лекарство. Сначала предполагали, что поражения почек развиваются лишь после лечения рацемическим d, l-пеницилламином. Однако в последнее время появились сообщения и о нефрапатиях после лечения d-пеницилламином. По мнению Jaffe и сотр., поражения почек наблюдаются гораздо реже при лечении болезни Уилсона—Коновалова, чем при других показаниях к пеницилламиновому лечению — ревматоидном артрите, склеродермии и пр.

В легких случаях пеницилламинового нефроза при исследовании под обыкновенным микроскопом особых изменений не обнаруживают; однако при электронномикроскопическом исследовании наблюдаются разрастания и склеивания подоцитов, напоминающие таковые при липоидном нефрозе. В более далеко зашедших случаях находят различные по величине и форме отложения между эпителиальными клетками и базальной мембраной. В местах этих отложений подоциты склеиваются, а базальная мембрана неровна и местами разорвана. Отложения обнаруживают и в мезангии. При иммунофлюоресцентном изучении отложений выяснилось, что они представляют собой комплексы антиген-антитело. Антигенная составная часть этих комплексов — пеницилламин — гаптен, а антитела фракции JgG и β_1C сывороточного комплемента. Электронно-микроскопическое изображение и иммунофлюоресцентные находки, в частности, при пеницилламиновом нефрозе, тождественны с таковыми при некоторых иммуногенных гломерулопатиях — мембранозный нефрит, некоторые формы нефропатии при волчанке и пр.

Интерес представляют нефротические состояния у людей, злоупотребляющих героином. Такие нефротические состояния, несмотря на значительное число героиноманов, наблюдались лишь единично; наибольшее число случаев приводит Kilcoyn и сотр. — 8 больных. При исследовании под обычным микроскопом Megynn и сотр. не обнаружили особых изменений в клубочках; однако при электронномикроскопическом и иммунофлюоресцентном изучении Kilcoyn и сотр. обнаружили у больных героиновым нефрозом весьма любопытные изменения: местные утолщения и разрывы базальной мембраны, субэпителиальные отложения своеобразной темной гранулированной материи, разрастание мезангиальных клеток и перигломерулярные инфильтраты. Путем иммунофлюоресцентного исследования отложения идентифицировали как JgM и β_1,C; величины JgM и антикомплементная активность сыворотки оказались повышенными у большинства больных. Следует заметить, что отложения в базальной мембране, содержащие главным образом JgM, обнаружены до сих пор почти исключительно в пересаженной почке.

Клинические и лабораторные симптомы большинства медикаментозных нефрозов весьма характерны. Неясное начало с неопределенными жалобами на общую слабость, боли в конечностях и пояснице, нередко незначительные преходящие отеки. Истинные нефротические отеки развиваются несколько позже, нередко остро — ночью и отличаются характерным видом и локализацией; напряженные, бледные, не зависящие от положения больного и расположенные главным образом вокруг глаз, в крестцовой области и на голенях. Уже довольно рано оформляется нефротическая лабораторная картина: олигурия, моча с высоким удельным весом, неселективная массивная протеинурия, обильный телескопический

осадок. В крови — гиповолемия, чрезвычайно ускоренная РОЭ, гипальбуминемия, гипер α_2- и β-глобулинемия при неизмененных или сниженных величинах γ-глобулинов, гиперхолестеринемия и триглицеридемия и пр. В тяжелых и затяжных случаях можно наблюдать гипертонию и нарушение очищающей функции почек с задержкой конечных продуктов обмена белков.

Течение и исход лекарственных нефрозов большей частью благоприятны. С прекращением приема вредно действующего средства состояние больных постепенно улучшается, однако сравнительно надолго сохраняются протеинурия и расстройство жирового обмена.

В далеко зашедших случаях и при поражении всего нефрона, например, при лечении золотом, лекарственный нефроз может развиться по подобию нефротических фаз хронического гломерулярного нефрита до нефросклероза и хронической почечной недостаточности.

Подозревать лекарственный нефроз следует в тех случаях, когда такое болезненное состояние развивается при применении некоторых из упомянутых лечебных средств. Но и тогда возникновение нефроза может быть обусловленно другими моментами, например, предшествовавшим латентным нефритом, амилоидозом, сахарным диабетом, красной волчанкой и пр., тем более что некоторые из этих заболеваний можно лечить именно средствами, приводящими к лекарственному нефрозу.

При подозрении на обусловленный действием лекарств нефроз следует немедленно прекратить прием всех лечебных средств, которые могли бы вызвать подобное патологическое состояние.

Лечение самого нефроза производят обычными способами: диетический режим с ограничением соли при относительно высоком содержании белков, кортикостероиды, ренотрофические факторы — анаболические гормоны, вит. А, вит. B_6, вит. B_{12}. При упорных отеках назначают антагонисты альдостерона (альдактон А), самостоятельно или в комбинации с мочегонными средствами преимущественно дистального действия, триамтерен (дайтак) и пр.

Лекарственные гематурии

При применении ряда лекарственных средств могут появиться различной степени гематурии — от единичных еритроцитов до ясной крови. В зависимости от механизма возникновения и морфологии эти проявления бывают различными.

Различной степени гематурии являются ранним и частым симптомом при лечении *антикоагулантами,* в частности кумаринового ряда. По данным Smith и сотр., тяжелые кровоизлияния чаще наблюдаются при лечении синтетическими антикоагулянтами индандионового ряда — дипаксином, индалиноном и др. У одного больного с массивной гематурией эти авторы наблюдали при пункционной биопсии острый канальцевый некроз, множество инфарктов и отек интерстиция. Интересно описание Levin и сотр. больного, у которого при лечении антикоагулянтами образовались большая внутрипочечная гематома, которую долго считали опухолью. Стоит отметить, что кровоизлияния при лечении антикоагулянтами потенциируются одновременным применением некоторых других медикаментов, например, *салицилатов, пиразолоновых*

производных, антибиотиков и сульфаниламидов, барбитуратов, салуретиков, солей магния и пр. Нередко при лечении антикоагулянтами наряду с гематурией наблюдаются и другие проявления кровоточивости — на коже, из органов пищеварения, а также и боли в суставах, повышение температуры и пр.

Гематурия может быть выражением и *медикаментозной тромбоцитопении*, которая не особенно редко развивается при лечении *цитостатиками, хинином, пиразолоновыми производными, сульфаниламидами, антибиотиками, салуретиками* и пр. В таких случаях гематурия обычно является частичным проявлением общей склонности к кровоизлияниям. Однако наблюдались и изолированные тромбоцитопенические гематурии.

Нередко гематурия может быть обусловлена *поражением сосудов* лекарственными средствами. Такие поражения возможны после применения *сульфаниламидов*, некоторых *антибиотиков* (в частности тетрациклинового ряда), хинина, хинидина, некоторых *противотуберкулезных средств* — изониазида, *салицилатов, снотворных* и пр. Большей частью эти поражения сравнительно невелики и, наряду с общими проявлениями кровоточивости, выражаются не особенно тяжелой гематурией. Однако наблюдались и случаи *генерализованного васкулита*, идентичного болезни Шенлейна—Геноха, с развитием тяжелых клубочковых поражений и почечной недостаточности.

Прежде *тяжелые гематурии*, сопровождающиеся мучительными дизурическими проявлениями, развивались после лечения гексаметилентетрамином (уротропином) и некоторыми его производными — гексацитролом, цилотропином, холамином и пр., в последнее время, биламидхолином (нико-хол). Морфологическим субстратом этих кровоизлияний является по-разному выраженный *геморрагический до язвенного цистит*. Теперь тяжелые геморрагические циститы с соответствующими клиническими и лабораторными проявлениями не особенно редки при лечении некоторыми *цитостатиками*, в частности циклофосфамидом (эндоксаном).

Диагноз лекарственных гематурий основан на показаниях больного о приеме лекарственных средств, вызывающих кровоточивость, и наличии в большинстве случаев и других проявлений геморрагического диатеза. Следует отметить, что, в частности, дикумариновые гематурии часто и надолго остаются единственным геморрагическим проявлением. Для выяснения характера кровоточивости следует провести все применяемые в подобных случаях лабораторные пробы. Особенно важно и уточнение места кровоточивости — паренхима почки или мочевые пути, главным образом мочевой пузырь. Для этого применяют пробу с тремя стаканами, которая нередко дает удовлетворительный ответ на этот вопрос. Ввиду опасности внесения дополнительной инфекции, инструментальные исследования — цитоскопия, катетеризация и пр. — следует применить лишь в крайнем случае.

Лечение лекарственных гематурий при общем геморрагическом диатезе покрывается с лечением последнего. При медикаментозном геморрагическом цистите — прекращение введения медикамента, подщелочные жидкости, теплые сидячие ванны, суппозитории с успокаивающими средствами, например, бусколизин (бускопан).

Наряду со случаями гематурии при медикаментозном геморрагическом диатезе, гематурия может быть признаком и непосредственного поражения почечных структур. Наиболее часто это поражение типа так наз. *очагового,* соответственно *секторного гломерулита.* Возможность такого поражения несколько лет тому назад доказал Allen (5) в отношении *сульфаниламидных препаратов,* а в последнее время Heptinstall и др. — в отношении ряда лекарственных средств: *антибиотиков,* некоторых *цитостатиков,* изониазида, ПАСК, *хлортиазидовых салуретиков* и пр. Для этих случаев, учитывая особенности патоморфологической находки в клинических симптомах и течения, мы предпочитаем предложенное Bodian название *рецидивирующий гематурический нефрит* пред более старым — *очаговый нефрит.*

Точные *патогенетические механизмы* лекарственных гематурических нефритов еще не удалось выявить до конца. В чрезвычайно редких случаях возможны эмболии клубочковых сосудов лекарственным средством. Однако большей частью это поражение типа аллергических, соответственно токсических васкулитов, наличность которого доказана в отношении сульфаниламидных препаратов и некоторых тиацидных диуретиков; в таких случаях происходит избирательное поражение предклубочковых сосудов с последующими реактивными изменениями определенного сектора сосудистой сети. В последнее время многие считают, что секторные поражения клубочков — иммунной, соответственно аутоиммунной природы.

Патологоанатомия хронического рецидивирующего гематурического нефрита особенно хорошо изучена в последнее время. Это — патологический процесс, поражающий либо отдельные петли клубочка — чаще всего, либо тотально отдельные клубочки. Гистоморфологически в пораженных клубочковых петлях обнаруживают разрастания эндотелия, скопления эозинофилов и иногда фибриноидный некроз. В более тяжелых случаях и в более поздних фазах может развиться гиалинизация и фиброз капиллярных петлей, прирастание к капсуле Шумлянского—Боумена, вплоть до полного уничтожения клубочка.

У ряда больных хроническим рецидивирующим гематурическим нефритом обнаруживают и очаговые изменения в канальцево-интерстициальной системе — набухание и вакуолизация клеток, главным образом проксимального извитого мочевого канальца, перитубулярные скопления лимфоидных и эозинофильных клеток.

Лекарственные рецидивирующие гематурические нефриты могут развиться уже в первые дни применения данного медикамента; однако чаще они выявляются на 20-, 25-й день — время, необходимое для перестройки организма. Гематурия выражается в различной степени — от уловимой при микроскопии до явно кровавой мочи. В то же время появляются боли в пояснице, общий упадок сил, нередко субфебрильная температура, часто жжение при мочеиспускании, потуги и пр.; можно наблюдать также незначительное повышение кровяного давления. Наряду с эритроцитами в моче обнаруживают и различной степени протеинурию, а нередко, в особенности в первые дни, и цилиндрурию. Симптомов почечной недостаточности не обнаруживается.

Течение и исход единичного приступа лекарственного рецидивирующего гематурического нефрита чаще всего благоприятные. После прекращения приема вредно действующего медикамента состояние больного улучшается, однако находка в моче и, в частности, эритроциты, могут задержаться надолго. Следует, однако, подчеркнуть, что такие приступы могут повторяться многократно — при применении того же или иного лекарства или по другому поводу: простуда, переутомление, погрешности в диете и пр. Весьма сомнительно, чтобы этого типа медикаментозное поражение почки могло окончиться сморщиванием почки и хронической почечной недостаточностью.

Диагноз лекарственного рецидивирующего гематурического нефрита представляется более или менее трудным в тех или иных случаях. Правильность диагноза подкрепляется исчезновением симптомов заболевания после прекращения приема подозреваемого медикамента, а также необнаружением иного этиологического момента, например, хронического очага инфекции. В ряде случаев, в частности при затяжном течении, правильное распознавание — морфологическое, но не этиологическое — возможно после пункционной биопсии.

Лечение лекарственного рецидивирующего гематурического нефрита предполагает, в первую очередь, прекращение применения всех лекарственных средств, которые могли бы привести к такому болезненному состоянию, а также и удаление других возможных этиологических моментов — хронических очаговых инфекций, интоксикаций, плохих бытовых условий и пр. Во время приступа гематурии больной должен соблюдать постельный режим и придерживаться известных ограничений в пище (избегать приправ, алкоголя, консервов и пр.). Рекомендуют легкие кровоостанавливающие средства — соли кальция, вит. С, вит. К, флавоноидные производные (пефлавид С, рутаскорбин и пр.); в некоторых случаях приходится прибегать и к противоаллергическому лечению — аллергозан (синопен), антиаллерсин (атозил), фенерган, прометазин, сандостен-кальций. Если гематурия не прекращается, требуется переливания свежей крови. После прекращения гематурии — укрепляющее лечение — среднегорный климат, богатое белками и витаминами питание и пр.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК С ПРЕИМУЩЕСТВЕННОЙ КАНАЛЬЦЕВО-ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИЕЙ

Канальцево-интерстициальная система почек, учитывая ее морфологическое устройство и функции, является важнейшей структурой этого органа. По количеству клеточных элементов на единицу площади проксимальный извитой мочевой каналец занимает первое место в организме, а по скоплению внутреклеточных энзимных систем стоит непосредственно после гепатоцитов и клеток паренхимы поджелудочной железы. В связи с ответственной ролью, которую тубульно-интерстициальная система играет в биотрансформации и выведении лекарственных средств, ее структуры сравнительно наиболее подвержены вредным влияниям со стороны лекарственных средств. Почти при всех лекарственных нефропатиях наблюдаются более или менее серьезные поражения этих структур. В ряде случаев эти поражения выступают на передний план и приводят к чрезвычайно интересным болезненным состояниям.

Поражения почек наблюдались уже вскоре после введения в лечебную практику *сульфаниламидов* (1940 — Strycker). Наиболее часто отмечали выкристаллизовывание продуктов обмена и выведение этих препаратов в почечных канальцах с последующей гематурией, олигурией и пр. Однако наблюдались и тяжелые поражения паренхимы, нередко завершавшиеся почечной недостаточностью. В течение последних лет с введением *депо- и полудепо-сульфаниламидных препаратов* число поражений почек этими лекарственными средствами заметно снизилось: приблизительно с 30% при более старых препаратах до примерно 5%.

Сульфаниламидные препараты *выводятся* через почки главным образом в виде ацетилированных и глюкуронированных продуктов, а часть их выделяется в неизменном виде. Степень выведения и соотношение между отдельными метаболитами различны в зависимости от препарата. Выведение происходит путем гломерулярной фильтрации и канальцевой секреции, причем неизменные сульфаниламиды выводятся главным образом путем фильтрации, а их метаболиты — при помощи секреции. Соотношение между выведенными в неизменном виде сульфаниламидами и их ацилированными продуктами имеет большое значение при оценке опасности выкристаллизовывания: чем выше процент выводимых в ацилированном виде продуктов, тем больше эта опасность. В принципе до 70% так наз. *«быстродействующих» сульфаниламидных препаратов* — **элкозин, диазил, гантризин, зувернил, бадионал, альбуцид** (сульфацетамид) и др. — выводятся в виде ацилированных продуктов. В отношении *полудепо* — сульфадиазин, орисул — и *депо-препаратов* — байрена, дулана, мадрибон (депосульфанилмиды), палидин и пр. — этот процент чувствительно ниже: в среднем 20—30%. С другой стороны, ввиду малой дозировки и более медленного выведения — сывороточное полувремя некоторых депо-препаратов доходит до трех суток, выкристаллизовывания почти не наблюдается.

Кроме процента ацилирования большое значение имеет также растворимость метаболитов в моче, обусловленная в значительной мере осмолалитетом, pH и количеством мочи. В принципе, с понижением pH и количества мочи, с повышением осмоларитета опасность выкристаллизовывания при прочих равных условиях повышается.

По Lehr (89), поражение почек сульфаниламидами обусловлено в принципе тремя *патогенетическими механизмами:* механическими нефротоксическими и аллергическими. В отдельных случаях эти механизмы бывают по-разному выражены и обычно наблюдаются в разных сочетаниях. Ведущим примером механического типа поражения является выкристаллизовывание некоторых сульфаниламидов и их метаболитов в почечных структурах, о чем уже говорилось выше. Непосредственный нефротоксический эффект сульфаниламидов ярче всего проявляется поражениями клеточных элементов канальцев и обусловливается нарушением их энзимной деятельности.

В последнее время особенно подчеркивается аллергический генезис большинства сульфаниламидных нефропатий, о котором

догадывались уже давно (1942 — Black—Schaffer). В пользу этого говорит частое обнаружение тяжелых ангиитов, в частности v. v. afferentia клубочков, гранулематозные образования в интерстиции, а также и другие проявления повышенной чувствительности — кожные высыпания, сосудистые нарушения, боли в суставах и пр.

Особый интерес представляют поражения почек при гемолизе вследствие применения сульфаниламидов, наблюдаемые только у больных с недостатком глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Имея в виду широкое распространение этого энзимного дефицита (по данным Всемирной организации здравоохранения, более чем у 100 млн. людей на Земле — и, в частности, в области Средиземного моря) такая возможность не слишком редка.

Поражению почек при лечении сульфаниламидными препаратами благоприятствует и ряд *дополнительных факторов*. Особое значение имеет предшествовавшее состояние почек. Заболевания, в частности, канальцево-интерстициальной системы повышают возможность поражения сульфаниламидами; весьма часто в таких случаях наблюдается ухудшение основного процесса с необратимой почечной недостаточностью. Положительно не без значения и потребовавшая лечения сульфаниламидами болезнь (обычно разные инфекции) и ее отражение на функции почек. При аномалиях почек, связанных с нарушением правильного мочеотделения, поражающее действие сульфаниламидных препаратов проявляется чаще и в более тяжелой форме; в частности, выкристаллизовывание ацилированных продуктов потенцируется кислой реакцией мочи (рН ниже 5).

В зависимости от препарата, его дозировки и ведущего патогенетического механизма поражения почек сульфаниламидами — так наз. сульфаниламидная почка — протекают клинически весьма многообразно. Сульфаниламиды и их метаболиты могут затронуть все структуры почки, но все же чаще всего поражения наблюдаются в канальцах и интерстиции, сравнительно реже во внеклубочковых сосудах и реже всего в клубочках.

Весьма частый в прошлом *механический тип поражений почек* сульфаниламидами в настоящее время встречается чрезвычайно редко. Идет речь о выкристаллизовывании главным образом продуктов ацилирования этих препаратов в канальцевой системе с закупоркой и последующим тубулогидрозом, в том числе и рефлюкс в капсулу Шумлянского—Боумена. В принципе глюкуронированные метаболиты сульфаниламидов растворяются легче и полнее и не выкристаллизовываются в канальцах даже при значительных нарушениях физико-химических показателей мочи. *Клинически* заболевание выражается болями в пояснице, напоминающими в некоторых случаях боли при мочекаменной болезни, уменьшением количества выделяемой мочи до полной анурии. В моче, если она выделяется, обнаруживают незначительные количества белка, массовые эритроциты и характерные кристаллы. Большей частью положение обратимо, мочевыделение восстанавливается и состояние нормализуется. Однако нередко анурия может затянуться на дни и недели, и в результате развивается острая почечная недостаточность со всеми ее последствиями.

При лечении депо-препаратами (с полувременем более 48 часов) могут развиться своеобразные *тубулопатии*, не исчезающие и после прекращения сульфаниламидного лечения. Патоморфологически в этих

случаях обнаруживают различной степени дегенеративные изменения в клетках проксимально извитого мочевого канальца, околоканальцевые и интерстициальные инфильтраты с плазматическими клетками и нередко эозинофилы и периартериальные гранулемы. *Клинически* эти случаи протекают подобно хроническому интерстициальному нефриту с нарушенной концентрационной способностью до изостенурии, со скудной протеинурией и единичными красными и белыми кровяными клетками и цилиндрами в осадке. В тяжелых и затяжных случаях дело может дойти до почечной недостаточности с гиперазотемией, повышенными величинами ксантопротеиновых тел, угнетением клиренсов мочевины и парааминогиппуровой кислоты. Нередко сульфаниламидные нефропатии этого типа заканчиваются по истечении различного периода времени восстановлением, но не исключается и тяжелый исход — почечный склероз и уремия.

Ведущим субстратом *аллергических сульфаниламидных нефропатий* являются некротизирующие ангииты, широко охватывающие v. v. afferentia и другие малокалибренные и внеклубочковые сосуды (99). Это некротические изменения, тотально поражающие стенки сосудов; нередко оформляются и гранулемы, неотличимые от таковых при periarteriitis nodosa (104). В клубочках наблюдаются локальные кровоизлияния, гиперцеллюларитет, неровности базальной мембраны; часто обнаруживают и разрастания мезангия.

Клинически аллергические сульфаниламидные нефропатии протекают по-разному, в зависимости от локализации и выраженности патологического процесса. В легких случаях наблюдаются проявления хронически-рецидивирующего гематурического нефрита с приступами различных степеней гематурий, самостоятельно или с другими проявлениями поражений почек. В тяжелых случаях может развиться клиническая картина, неотличимая от картины при остром, соответственно подостром гломерулонефрите. Описаны и больные с тяжелыми нефротическими проявлениями. Наряду с симптомами со стороны почек, в этих случаях наблюдаются и по-разному выраженные другие признаки аллергии: кожные высыпания, боли в суставах, лихорадочные состояния и пр.; наблюдаются и синдромы, неотличимые от красной волчанки, синдрома Stevens—Johson и пр. Уникальным остается больной (наблюдение Wolf и сотр.) с развитием острого амилоидоза при лечении сульфаниламидами.

В легких случаях аллергической сульфаниламидной нефропатии нарушения проходят сравнительно быстро; больные полностью выздоравливают. Однако в других случаях заболевание может принять злокачественное течение и окончиться почечной недостаточностью или тяжелыми поражениями сосудов.

При *гемолизе* вследствие применения сульфаниламидных препаратов наблюдаются различной степени неконъюгированная гипербилирубинемия, желтуха флавинного типа, а со стороны почек — нередко почечная недостаточность вследствие механической закупорки канальцев. Заболевание большей частью обратимо, но наблюдались и больные с необратимой почечной недостаточностью.

В литературе удалось обнаружить только одно описание тяжелого нефротического состояния после применения сульфаниламидов, у большинства больных окончившееся смертельным исходом.

Течение и исход различных типов сульфаниламидных нефропатий различны — от едва уловимых изменений в моче до тяжелых злокачественных синдромов типа подострого нефрита, наблюдаемой при красной волчанке, нефропатии и пр. Конечный исход зависит не только от природы и степени выраженности почечного поражения, но в значительной мере и от природы основного заболевания и наличия токсических проявлений со стороны других органов и систем, в первую очередь, сосудов.

Правильный *диагноз* сульфаниламидных нефропатий предполагает учет характера почечного поражения. В некоторых случаях, в частности, при поражениях механического типа, этот характер нельзя разгадать только по клиническим и лабораторным данным. Необходимо и патоморфологическое уточнение посредством пункционной биопсии.

Лечение сульфаниламидной нефропатии зависит от отдельных клинических типов. При закупорке вследствие выкристаллизовывания в соответствии с водным балансом назначают большие количества жидкостей, лучше всего слабощелочных вод, тепло на поясницу (диатермия, ультратерм), околопочечные блокады новокаином и пр. При развитии острой почечной недостаточности — лечение перитонеальным диализом или гемодиализом в искусственной почке. Это лечение содействует удалению оставшихся в организме сульфаниламидов, снижая таким образом возможность дальнейших токсических поражений. Подобным является лечение и при гемолитических состояниях с почечной недостаточностью. При преимущественно паренхиматозных поражениях лечение проводится как обычно в таких случаях: режим, диета, ренотрофические средства, сосудоукрепляющие средства и пр.; при аллергических проявлениях — кортикостероиды, противоаллергические средства и т. п.

Имея в виду реальную опасность поражения почек, прежде чем приступить к лечению сульфаниламидными препаратами, необходимо провести тщательное исследование почечной функции и регулярное прослеживание мочеотделения, pH и осадка в моче. Для уменьшения опасности, в частности, в отношении выкристаллизовывания препаратов, рекомендуют принимать больше жидкостей — более 1500 мл, если состояние больного позволяет, и не применять лекарств, которые подкисляют мочу, например, гексацитрол, уротропин и др.

Антибиотические нефропатии

Различные по характеру и выраженности поражения почек наблюдались уже в ранние годы антибиотического лечения. Однако их частота и удельный вес по сравнению с другими побочными явлениями при применении этих лечебных веществ были относительно невелики. Стремительное увеличение числа антибиотиков и огромный рост их применения и злоупотребления ими в последнее время выдвинули со всей серьезностью вопрос о частоте и степени их нефротоксичности. Еще сравнительно недавно антибиотики делили на практически ненефротоксические, необязательно и безусловно нефротоксические. К *ненефротоксическим антибиотикам* причисляли *биопенициллины* и большинство их полусинтетических производных, эритромицин, олеандомицин, хлорнитромицин, роламицин и др.; *к необязательно нефротоксическим* — цефалоспорины (цефалотин и цефалоридин), не-

которые из *антибиотиков тетрациклинового ряда,* новобиоцин, ванкомицин, циклосерин, римактон, рифампицин и пр.; к *безусловно нефротоксическим* — стрептомицин, канамицин, неомицин, гентамицин, *антибиотики полимиксиновой группы* (полимиксин В и полимиксин Е — колимицин, колистин), амфотерицин В и пр.

Прослеживая при помощи радиоактивных изотопов место и скорость выделения антибиотиков через почки, Patior делит их на следующие группы:

1. Антибиотики, невыделяющиеся через почки и поэтому практически ненефротоксические (эритромицин, линкомицин, рифампицин и др.).
2. Антибиотики, выделяющиеся через почки и, следовательно, нефротоксические (пенициллин, цефалоспорины).
3. Высоконефротоксические (гентамицин, амфотерицин, полимиксины и др.).

Исследования последних лет с применением более чувствительных методов — энзимные отклонения в моче, количество слущенных канальцевых клеток в осадке, радиоизотопные клиренсы — показали, что практически ненефротоксических антибиотиков не существует (122). При применении каждого антибиотика в то или иное время можно обнаружить в различной степени выраженные признаки поражения почек. По данным Kümmerle и сотр., по частоте и тяжести нефротоксические проявления в результате лечения антибиотиками занимают второе место — после проявлений со стороны нервной системы.

Значительная часть антибиотиков выводится через почки в виде активной — неизменной субстанции, или в виде неактивных метаболитов. Скорость и степень этого выделения зависят не только от препарата, но и от способа его применения — быстрее всего и сравнительно в наибольших количествах антибиотики выводятся при их парентеральном применении. Выведение антибиотиков через почки происходит в среднем в 20% посредством клубочковой фильтрации и в около 80% случаев — путем секреции в канальцах.

Форма и степень выведения различных антибиотиков через почки зависят в значительной мере от функционального состояния этих органов. В раннем детском и в старческом возрастах, когда функциональный интегритет почки еще не вполне развит, соответственно находится в угнетенном состоянии, выведение снижено, а это создает условия для более высокой токсичности. Особо важным с точки зрения практики является неполное выведение и в связи с этим повышенная токсичность, в частности в отношении почек, антибиотиков при заболеваниях с выраженной почечной недостаточностью. Имея в виду избирательное выведение отдельных антибиотиков через почечные структуры, нарушения в их выведении по-разному выражены при разных почечных заболеваниях в зависимости от преимущественной локализации патологического процесса.

Патогенетические механизмы поражения почек антибиотиками еще не объяснены удовлетворительно. В некоторых случаях, несомненно, имеется непосредственное токсическое воздействие главным образом на клетки проксимального извитого мочевого канальца. Однако природа и механизмы этого воздействия еще недостаточно выяснены. Предполагают, что антибиотики угнетают некоторые специфические энзим

ные системы канальцевых клеток, нарушая таким образом ряд основных жизненных процессов (38, 121). По Turck и сотр., механизм нефротоксического действия, в частности, антибиотиков группы пенициллинов и цефалоспоринов, тот же, что и при их бактерицидном действии, и обусловливается нарушением избирательной проницаемости клеточных мембран.

В значительном числе случаев поражающее действие антибиотиков на почечные структуры бывает аллергического происхождения; возможны реакции скорого (I) и замедленного (III и IV) типов (по Coombs и др.). Предполагают, что многие из антибиотиков, в частности пенициллиновой группы, связавшись с белковым носителем, приобретают качества гаптенов (161). Нередко нефротоксический эффект оказывают не сами антибиотики, а некоторые продукты их распада при старении препарата или некоторые из их метаболитов.

Антибиотики пенициллиновой группы — био- и полусинтетические — принадлежат все еще к наиболее широко применяемым в мире (161). Еще не так давно их считали ненефротоксическими. Исследования последних лет на опытных животных (4, 116, 132 и др.) и клинические (116, 133 и др.) опровергли эту точку зрения. Через несколько дней после назначения опытным животным — крысам, кроликам — лечебных доз пенициллина и некоторых других антибиотиков этой группы Харитонова наблюдала характерные изменения, локализованные преимущественно в клетках проксимального извитого мочевого канальца и выражающиеся тяжелыми изменениями лизосомов и освобождением свойственных им кислых гидролаз с последующим некрозом клеток, лимфоидогистиоцитарной инфильтрацией и сосудистыми расстройствами. К 10-, 15-му дню на месте подвергнутых некрозу клеток и участков развивались фиброзные изменения. Schill и сотр. (132) обнаружили у опытных животных некоторые различия в отношении локализации и природы поражений при лечении био- и полусинтетическими пенициллинами. При применении биосинтетических препаратов наблюдали главным образом поражения базальной мембраны — утолщение, разрывы и пр. — и накопление капелек белка в канальцевых клетках, в то время как применение полусинтетических пенициллинов приводит к тяжелым дегенеративным изменениям и набуханию митохондриев.

Поражения при лечении пенициллинами большей частью *аллергического характера,* причем, в частности, при поражении почек они, по всей вероятности, III и IV типов; однако возможны и поражения I типа с тяжелыми реакциями, в первую очередь со стороны сосудов. В общем, проявления повышенной чувствительности к пенициллинам наблюдаются более чем у 2% леченных (161); этот процент в последнее время неуклонно повышается — до 8% в течение последних лет. Растет и число случаев со смертельным исходом при этой реакции. По Wessel и сотр. (166), в США от шока вследствие пенициллиновой аллергии умирают свыше 300 человек в год.

Клинически поражения почек при применении био- и полусинтетических пенициллинов весьма разнолики. Описаны случаи острой почечной недостаточности — с анурией, тяжелыми водно-минеральными нарушениями и уремией главным образом у детей (цит. по Schreiner). При продолжительном применении пенициллиновых антибиотиков у 7—10% больных обнаруживают нарушения концентрационной

способности, незначительную протеинурию и, самое важное, эритроцитурию в достоверных величинах (135). Эти состояния вполне обратимы после прекращения лечения. Однако описаны, хотя и редко, больные, у которых поражения, несмотря на прекращение применения лекарства, углубляются, и оформляется хроническая почечная недостаточность; по Schreiner и сотр. (135), вероятнее всего в подобных случаях это бывает у людей с уже существовавшими заболеваниями почек. Адо и сотр. наблюдали тяжелый гепаторенальный синдром у одного больного, который при лечении пенициллином умер.

Долго после введения *полусинтетических пенициллинов* их считали практически ненефротоксическими (159). Первые сведения о поражениях почек при лечении метициллином (целбенином) относятся к 1961 г. (72); с тех пор описано несколько десятков таких случаев. Чаще всего это олигурия с протеинурией различной степени, гематурией и цилиндрурией; признаков почечной недостаточности обычно не наблюдается. Однако в одном случае, описанном Huriet и сотр. (74), наблюдали клинический синдром, неотличимый от подострого нефрита. У большинства больных метициллиновой нефропатией наряду с симптомами со стороны почек обнаруживается и ряд общих проявлений аллергического характера: кожные высыпания, эозинофилия, повышение температуры, боли в суставах и пр. (165). После прекращения лечения поражения почек и остальные проявления обычно исчезают, не оставляя последствий. В отношении остальных *пенициллиназа-резистентных полусинтетических пенициллинов* — оксациллин (стапенор), клоксациллин (орбенин), диклоксоциллин и др. — не имеется сообщений о нефротоксичности. Benz и сотр. (16) сообщают о парезе мочеточников после лечения ампициллином (биноталом) с последующим застоем мочи, рефлюксом и развитием инфекции.

В последнее время появились сообщения о поражении почек и при лечении антибиотиками группы *цефалоспоринов*, в частности — полусинтетическим цефалоридином; следует отметить, что весьма близкий ему по составу цефалотин — ненефротоксичен. Разница между обоими препаратами заключается в том, что на третьей позиции цефалотин содержит ацетоксигруппу, а цефалоридин — пиридиновую группу. По мнению Stewart и сотр. (148), именно последняя группа и обусловливает нефротоксический эффект. Впрочем, в последнее время имеется ряд сообщений о нефротоксическом эффекте также цефалотина, но лишь при более высокой дозировке и более продолжительном лечении. У подопытных животных — кроликов, крыс, обезьян и др., цефалоридин вызывает изменение в проксимальном извитом мочевом канальце, выражающееся в исчезновении микроворсинок, дезорганизации мембран и структур, связанных с процессами эндоцитоза. У большинства животных были обнаружены массивная протеинурия и глюкозурия (155).

У людей, леченных цефалоридином, развиваются различные по степени олигурия, протеинурия, эритроцитурия, снижение гломерулярной фильтрации и склонность к задержке азотистых веществ (7, 71). При пункционной биопсии находили некроз клеток проксимального извитого мочевого канальца. У больных с поражением почечной функции цефалоридин вызывает повышение мочевины, гематурию и цилиндрурию.

Основным веществом в антибиотиках *тетрациклиновой группы*
является чистый тетрациклин (ахромицин, амбрами-
цин, хостациклин). У остальных в основном тот же химиче-
ский состав с известными дополнительными составными веществами. Из
них более известными являются хлортетрациклин (биоми-
цин, ауреомицин), окситетрациклин (террами-
цин, риомицин), ролитетрациклин (реверин) и,
в последнее время, рондомицин, доксициклин (вибра-
мицин), моноцин и др. По основным фармакодинамическим по-
казателям, механизму действия и антимикробному спектру различные
тетрациклины весьма схожи, но в отношении их нефротоксичности суще-
ствуют известные различия.

Принято считать, что сравнительно наиболее частые и тяжелые почечные поражения дает чистый тетрациклин и окситетрациклин. Любопытные клинические синдромы наблюдались при применении тетрациклиновых препаратов после того, как срок их применения истек, или же если их хранили в неподходящем месте и при низком pH раствора. В таких случаях основных продуктов распада три: эпитетрациклин, ангидротетрациклин и ангидро-4-эпитетрациклин. Изучая в отдельности действие продуктов распада тетрациклина у собак, Beitz и сотр. (12) установили, что нефротоксическим эффектом обладает лишь ангидро-4-эпитетрациклин. Патоморфологически у подопытных животных обнаруживали тяжелый некроз проксимального извитого мочевого канальца и клинические проявления, подобные синдрому Фанкони. По мнению Zindquist и сотр., эти поражения обусловлены угнетением энзимных систем в канальцевых клетках продуктами распада тетрациклина.

Gross и сотр. (58) наблюдали при применении просроченных тетрациклиновых препаратов или потемневших вследствие неправильного хранения развитие поражений почек, подобных поражениям у подопытных животных.

В 1963 г. Schultze и сотр. (138) описали некроз печени со смертельным исходом у беременных, леченных тетрациклином; с тех пор в литературе появился еще ряд подобных наблюдений. Заслуга Lee и сотр. заключается в том, что они обратили внимание на тяжелые поражения почек, поражающие в первую очередь проксимальный извитой мочевой каналец, с массовым слущиванием эпителия и гиперцеллюляритетом клубочков. Клинически состояние выражалось крайне тяжелым гепаторенальным синдромом.

Позже подобные изменения наблюдались и другими авторами. Идет речь в основном о женщинах старше среднего возраста. Болезненные проявления развиваются обычно через 1—7 дней после применения просроченного (по времени годности) препарата и выражаются в рвоте, полиурии, умеренной протеинурии, аминоацидурии, гликозурии, гематурии и цилиндрурии. При биопсии почки обнаруживали изменения преимущественно в канальцах. Клетки последних отечны, массивно слущиваются и могут закупорить просвет. В некоторых случаях отмечаются и поражения клубочков — гиперцеллюляритет, утолщение базальной мембраны, прирастание к капсуле. Все наблюдавшиеся до настоящего времени больные поправлялись спустя один-два месяца.

У здоровых лечение тетрациклиновыми препаратами нередко приводит к полиурии с никтурией и к понижению удельного веса мочи. Предполагают, что этот эффект обусловливается поражениями энзимных систем в клетках канальцев, что приводит к реабсорбции воды и поваренной соли. Патоморфологически в таких случаях обнаруживают множество своеобразных сферических преципитаций в просвете канальцев — продукты обмена тетрациклина (Kuzuku). В более тяжелых случаях может дойти до гиперазотемии и ацидоза и до проявлений, напоминающих синдром Фанкони.

Весьма любопытный клинический синдром, неотличимый от так наз. нефрогенного несахарного диабета — полидипсия, полиурия с низким удельным весом мочи без альбуминурии и изменений в осадке — нередко развивается, по Roth и сотр. (126), приблизительно у 30% при лечении диметилхлортетрациклином (ледермицином, декломицином). Наряду с этими проявлениями описаны также повышения величин остаточного азота, снижение креатининового клиренса и пр. (27). Поражения почки при лечении декломицином обычно обратимы и полностью исчезают после его прекращения.

Имеется множество наблюдений, указывающих на то, что лечение тетрациклиновыми препаратами больных почечной недостаточностью нередко приводит к повышению величин остаточного азота, к гиперфосфатемии, метаболитному ацидозу и тяжелым желудочно-кишечным расстройствам (42, 133, 154). По Schils и сотр. (133), эти проявления преренального происхождения, обусловленные антианаболическим эффектом тетрациклина, торможением внедрения аминокислот в белковые матрицы; их можно удалить одновременным введением анаболических гормонов. В ухудшении почечной функции в таких случаях, по всей вероятности, играют роль нарушения энзимной деятельности канальцев.

В группе *аминоглюкозидных антибиотиков* числятся некоторые из наиболее мощных лекарственных средств против грамотрицательных микроорганизмов — стрептомицин, канамицин, неомицин, гентамицин и др., большинство которых, однако, подчеркнуто нефротоксичны.

О нефротоксических проявлениях при лечении стрептомицином были сообщения уже в первые годы его применения (McDermot — 1947). С тех пор накопилось много исследований в связи с поражающим эффектом этого антибиотика как у подопытных животных (1, 147), так и у людей (5 и др.). По данным Schreiner и сотр. (136), поражения почек обнаруживают приблизительно у 20% леченных стрептомицином. Особенно тяжелые нефротоксические проявления наблюдаются у больных с предшествовавшими поражениями почек. Точный механизм нефротоксического действия стрептомицина еще выяснить не удалось. Предполагают, что он оказывает непосредственное действие на ряд энзимных систем в канальцевых клетках. При опытах на лабораторных животных Raab (121) установил достоверное повышение величин лейцинаминопептидазы, щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы, а также и количества слущенных канальцевых клеток в моче — показатели нарушения канальцевой деятельности. *Патоморфологически* у подопытных животных были обнаружены тяжелые изменения, в том числе и множественные некрозы клеток проксимального извитого мочевого канальца, изменения в ядрах, а не-

редко и фрагментация базальной мембраны (1); Allen находил подобные изменения и у людей в материалах пункционной биопсии.

Клинически стрептомициновая нефропатия выражается в олигурии, низком удельном весе мочи, незначительной протеинурии и бедном осадке, в основном эритроциты. У большинства больных вскоре после прекращения лечения эти симптомы исчезают, но описаны и случаи с прогрессирующим течением, приводящим к хронической почечной недостаточности.

Признаки раздражения почечных канальцев — гипостенурию, незначительную протеинурию, эритро- и цилиндрурию — можно обнаружить, по Kuntz и сотр. (85), более чем у 75% больных, леченных канамицином (резистомицином); однако лишь у 10% эти симптомы сравнительно более серьезны. *Патоморфологически* обнаруживают дегенерацию и некроз эпителия проксимальных извитых мочевых канальцев с сопутствующими интерстициальными инфильтратами и повреждениями сосудов.

Клинически резистомициновая нефропатия выражается в олигурии, весьма раннем понижении удельного веса мочи, в протеинурии и нередко в значительной гематурии и цилиндрурии. У большого числа больных наблюдаются гиперазотемия, подавление клиренсовых проб и другие признаки нарушения почечных функций. При прекращении лечения и принятии необходимых мер симптомы со стороны почек исчезают в течение 2—3 месяцев; однако описаны и случаи перехода в хроническую почечную недостаточность (165). Особенно рано и тяжело проявляется нефропатический эффект резистомицина у больных с латентными поражениями почек. По мнению Kinoshita, дополнительный прием 10%-ного раствора декстрина заметно снижает нефротоксический эффект резистомицина.

Нефротоксичность н е о м и ц и н а уже давно была подтверждена в экспериментах на опытных животных (147). *Патоморфологически* было установлено скопление своеобразных гиалинных капель (метаболиты антибиотика?) в клетках проксимального извитого мочевого канальца, отек с последующим некрозом последних. При лабораторном исследовании у подопытных животных обнаруживают протеинурию, гемо- и цилиндрирую, повышенные величины азотистых веществ. Подобные поражения почек наблюдались и у людей, леченных неомицином путем парентерального или внутрибрюшинного введения (157).

Очень долго считали, что при приеме через рот неомицин не всасывается; теперь это мнение опровергнуто; во многих случаях, например, при печеночной коме, при лечении неомицином при пероральном приеме развиваются тяжелые поражения почек. *Клинически* они выражаются в протеинурии, олигурии, эритро- и цилиндрурии, а нередко и в развитии острой печеночной недостаточности (158) или значительном повышении величин остаточного азота, креатинина, мочевой кислоты и пр. По Schreiner и сотр. (135), неомициновая нефропатия большей частью имеет склонность к хронификации.

Г е н т а м и ц и н (г а р а м и ц и н) введен в лечебную практику сравнительно недавно (1969 г.). Уже при его получении (1963) были установлены некоторые нефротоксические явления у подопытных животных (163). Это были различной степени дегенеративные изменения клеток проксимального извитого мочевого канальца с протеинурией, цилиндру-

рией и повышением величин азотистых тел. Позже подобные явления были обнаружены и у людей; по Falco и сотр. (44), они развиваются приблизительно у 2% леченных гентамицином. Большей частью эти явления быстро проходят, не оставляя последствий. Однако при предшествовавшем поражении почек можно наблюдать ухудшение и прогрессирующее развитие основного заболевания (30).

Из антибиотиков *группы полимиксинов* в настоящее время применяют полимиксин В (аэроспорин) и полимиксин Е (колистин, колимицин). Нефротоксичность этих антибиотиков неоднократно доказывали в опытах на животных (98) и у людей (82). Они вызывают дегенеративные изменения проксимальных извитых мочевых канальцев, выражающиеся в различных по степени олигурии, гипостенурии, протеинурии и эритро- и цилиндрурии; весьма часто наблюдаются гиперазотемия и подавление клиренсовых проб. В большинстве своем эти поражения вполне обратимы, однако при лечении полимиксином В наблюдаются и случаи острой почечной недостаточности с летальным исходом. Нефротоксичность полимиксинов сильнее выражена у детей и у пожилых людей, при продолжительном лечении и высоких дозах. Тяжелое и нередко роковое ухудшение отмечается при лечении полимиксином больных с нарушением почечных функций.

Почти у всех больных, леченных противомикозным антибиотиком амфотерицином В, вне зависимости от дозировки и продолжительности его применения наблюдаются характерные почечные поражения (113). Такие же поражения получены и у подопытных животных, главным образом собак (25). Патоморфологически (пункционная биопсия!) при амфотерициновой нефропатии наблюдается утолщение базальной мембраны канальцев, увеличение просвета, дегенеративные изменения клеток до некроза, отек и позже перитубулярный фиброз; весьма часто обнаруживают и различной степени отложения кальция (164). Наиболее часто и сильно изменения выражены в дистальных извитых мочевых канальцах. Сравнительно редко обнаруживают утолщения базальной мембраны клубочков (75).

Проявления амфотерициновой нефропатии развиваются вскоре — через 4—5 дней — после начала лечения и выражаются в полиурии, гипостенурии, незначительной протеинурии и незначительных изменениях в осадке. Затем довольно быстро развивается характерный патохимический синдром — гипокали- и гипомагниемия, повышенные величины азотистых тел и подчеркнутый метаболитный ацидоз канальцевого типа (31). Рано и в различной степени уменьшаются гломерулярная фильтрация, почечный плазмоток, клиренсы инсулина и парааминогиппуровой кислоты (37). Характерным для поражений почек при лечении амфотерицином В считают неспособность почки выделять кислые валентности (угнетение активности карбоангидразы?), что приводит к избыточному выведению калия, магния и кальция и развитию метаболитного ацидоза (31).

Поражения почек при лечении амфотерицином В, несмотря на их сравнительно тяжелый характер, вполне обратимы, но возвращение к норме требует довольно долгого времени — 1—2 года (113). Однако описаны и одиночные случаи развития почечной недостаточности со смертельным исходом (151).

Мнения относительно нефротоксического эффекта некоторых современных *противотуберкулезных антибиотиков* расходятся. Циклосерин

выводится в количестве 70% через почки и при высокой дозировке и продолжительном лечении может привести к легкой протеинурии и гематурии; однако состояние вполне обратимо. Принято считать, что римактан (рифамицин, рифамид, рифоцин, рифолидин) и другие, новые противотуберкулезные антибиотики практически не являются нефротоксическими. Единственный эффект их применения, это потемнение мочи. За последние годы, с расширением показаний и применения этих лечебных средств встречается немало сообщений о поражениях почек — от незначительной протеинурии, гематурии и цилиндрурии до тяжелой острой почечной недостаточности со смертельным исходом.

Наряду с прямыми и косвенными поражениями почек лечение антибиотиками и химиотерапевтиками, в частности лечение инфекции мочевых путей, нередко приводит к своеобразной *биологической перестройке*. Поражения имеют два аспекта, по сути дела, взаимообусловленных. В значительном числе случаев — до 50—60% — при лечении антибиотиками и химиотерапевтиками развивается *резистентность* по отношению к возбудителю инфекции, что требует замены лечебного средства другим, часто обладающим более выраженным нефротоксическим эффектом. С другой стороны, продолжительное лечение нередко приводит к *патоморфозу возбудителей*, т. е. данного возбудителя вытесняет другой, резистентный к лечебному средству, например, место E. coli занимают Proteus, Pseudomonas aerugenosa и др. Развитие массовых резистентных штаммов и патоморфоз этиологического статуса под влиянием антибиотиков и химиотерапевтиков обусловили и сравнительно более высокую частоту и тяжесть хронических воспалительных процессов мочевых путей за последние годы.

Особенно большое значение имеют эти биологические сдвиги при антибиотическом лечении туберкулеза почки. По данным Czernus и сотр. (32), примерно у 70% больных во время лечения развиваются резистентные штаммы. Рудой (3) обнаружил неожиданно высокий процент резистентных микобактерий даже у больных, которых не лечили антибиотиками.

В течение последних лет отмечен и другой тревожный факт в связи с антибиотическим лечением почечного туберкулеза. У многих больных после ликвидации специфического процесса возникает так наз. *«синдром после туберкулеза почки»* (114). Он состоит в выраженных по-разному деформациях почечной лоханки и почечных чашечек, в результате рубцевания туберкулезных поражений, обычно после дополнительно наслоившейся инфекции. Такой Pyelonephritis deformans очень трудно поддается лечению. Нередко после излечения туберкулезных поражений мочеточников остаются различной степени сужения с нарушением оттока мочи и всеми его последствиями.

Правильный *диагноз* поражения почек антибиотическим лечением является ответственнейшей задачей. Для своевременного обнаружения этих поражений требуется частое и рано начатое исследование мочи, в частности удельного веса и осадка. Однако очень часто обнаруживаемые изменения объясняют основным заболеванием. Незначительные изменения в моче не являются показанием к прекращению антибиотического лечения, но должны послужить сигналом к повышенному вниманию. Если в дальнейшем находка окажется серьезнее, в частности если

появятся олигурия и признаки нарушения почечной функции — гиперазотемия, подавление клиренсовых проб, то лечение антибиотиками приходится прекратить. Большое диагностическое значение имеют функциональные и инструментальные методы выявления канальцевой активности почек: пробы на концентрацию, клиренсы ПАГК и мочевины, изотопные клиренсы и др. Пункционная биопсия имеет большое значение метода отвергания предшествовавших заболеваний почек, например, хронический нефрит, пиелонефрит и пр. Урография поможет обнаружить возможные аномалии почки.

Лечение антибиотических нефропатий предполагает, в первую очередь, прекращение введения антибиотика и продолжительное и массивное нефротрофное лечение — анаболические гормоны, витамины группы В, вит. А и пр. При возникновении почечной недостаточности — соответствующий лечебный и диетический режим. Особых мероприятий требуют нарушения водно-минерального обмена и расстройства pH, если они возникнут.

Были произведены попытки выведения антибиотиков посредством перитонеального диализа или гемодиализа в искусственной почке. Некоторые успехи отмечаются лишь в отношении резистомицина (94) и колимицина (56). Остальные антибиотики практически недиализабильны. При тяжелых почечных поражениях, вызываемых биопенициллинами, с успехом применяли лечение пенициллиназой.

Ввиду потенциальной опасности поражения почек при введении антибиотиков, прежде чем начинать антибиотическое лечение, необходимо каждый раз тщательно проверять функцию почек. Особое внимание требуется при лечении детей и пожилых, больных с анамалиями мочевых путей, беременных (тетрациклин) и больных печеночной недостаточностью.

Лекарственные калиопривные нефропатии

При применении ряда лекарственных средств, соответственно при злоупотреблении ими, может развиться различной степени недостаток калия. Такие состояния наблюдаются при продолжительном применении *слабительных средств группы фенолфталеина, салуретиков группы хлортиазида и надпочечниковых гормонов,* а также и при *частых клизмах*. В одних случаях большие количества калия выводятся с калом, а в других — с мочой.

Поражения почек при калиопривных состояниях известны очень давно (Jaffe и сотр. — 1919). Однако подробно изучить эти состояния удалось лишь в последнее время, главным образом в результате широкого применения пункционной биопсии почки.

По данным Hollender, поражения почек обнаруживают примерно у 60% больных с гипокалиемией.

Морфологически при калиопривной нефропатии наблюдается в различной степени выраженная вакуолизация клеток проксимального извитого мочевого канальца. Содержание вакуолей не достаточно химически дифференцировано: это не жир и не гликоген. В тяжелых случаях клетки могут быть заполнены своеобразной пенистой массой и кажутся оптически «пустыми».

Морфологические изменения при калиопривной нефропатии подробно изучены и на животных, главным образом на крысах. При помощи микроанатомирования нефронов установлено, что прежде всего изменениям подвергаются проксимальные извитые мочевые канальцы, причем в клетках отлагается темная PAS-положительная субстанция. Часто обнаруживают гиперплазию клеток отводящих канальцев с последующим тубулогидрозом. Наблюдаются также характерные отклонения в электролитном составе канальцевых структур — уменьшение содержания калия и повышение величин натрия.

В последнее время были обнаружены интересные изменения в активности ряда *энзимных систем* в канальцевых клетках у больных калиопривной нефропатией. Отмечается повышенная активность кислой фосфатазы, карбоангидразы, аргиназы, лактатдегидрогеназы и др., в то время как активность щелочной фосфатазы и сукцинидегидрогеназы является сниженной. По Muehrcke, это своеобразное энзимное сочетание следует воспринимать как адаптационный механизм, направленный на сохранение калия.

В неосложненных случаях калиопривной нефропатии обычно не обнаруживают изменений в клубочках, в интерстиции и кровеносных сосудах.

Трудно определить время, необходимое для возникновения почечных поражений при гипокалиемии. В отдельных случаях оно колеблется от одной до нескольких недель. Исследования при помощи пункционной биопсии показали, что уже на второй-третий день гипокалиемии в почках наблюдаются характерные структурные изменения, неуловимые, однако, клинически и лабораторно.

Наиболее ранними *клиническими проявлениями калиопривной нефропатии* являются полидипсия и полиурия. По Welt, первичной в этих случаях является полидипсия и прием большого количества жидкостей с последующей полиурией, в то время как Reelman и сотр. предполагают, что первичными являются связанные с гипокалиемией расстройства в неврогипофизарной системе и угнетение выделения антидиуретического гормона. Характерным признаком калиопривной нефропатии является расстройство концентрационной способности почек при сравнительно лучше сохранившейся способности разведения. Больные неспособны концентрировать даже при продолжительной жажде и в пробах с вазопресином. В моче нередко обнаруживают незначительные количества белка, единичные эритроциты и цилиндры. Величины мочевины и остальных азотистых веществ в норме или слабо повышены. Клиренсовые пробы, связанные с функцией клубочков, в норме, в то время как в отношении функций канальцев более или менее снижены. Кровяное давление без изменений.

При калиопривной нефропатии находят интересное *патохимическое сочетание*. Несмотря на наличие полиурии, значительной потери калия с мочой не наступает. В результате мобилизации специального механизма для консервирования калия в дистальных извитых мочевых канальцах, выведение калия снижается почти наполовину — до 10 M Eq в сутки. Неизвестным механизмом (избыточное выделение альдостерона?) потеря калия приводит к задержке натрия и хлора, а нередко и к образованию отеков. Сама по себе гипокалиемия расстраивает способность

почек к поддерживанию максимального компенсаторного градиента H- между плазмой и мочой, а, с другой стороны, как это было отмечено еще Clark (1955), выделение аммиака в этих случаях повышается. В конечном счете в результате комплексных нарушений канальцевой функции при калиопривной нефропатии развивается метаболитный алкалоз, вплоть до появления тетанических судорог, гипотонии, психических и нервных расстройств и пр.

Клинические проявления калиопривной нефропатии нередко осложняются проявлениями основного заболевания и гипокалиемией как таковой — сонливость, вялость, отсутствие аппетита, парезы кишечника, метеоризм, нарушения сердечной деятельности.

В опытах на животных и путем пункционной биопсии доказано, что изменения при калиопривной нефропатии в неособенно далеко зашедших случаях *вполне обратимы*. Тяжелые и запущенные случаи могут перейти постепенно в нефросклероз и хроническую почечную недостаточность. Предположение Muehrcke, что гипокалиемия вследствие изменения осмоларитета в мозговом слое почки предрасполагает к инфекции почек и мочевых путей, не подтвердилось. Сравнительно редкие смертельные случаи при калиопривной нефропатии являются результатом не столько поражений почек, сколько изменений в сердечно-сосудистой системе.

О лекарственной калиопривной нефропатии следует думать в тех случаях, когда при применении упомянутых медикаментов развиваются полидипсия и полиурия при слабо выраженных других признаках поражения почек. Однако правильное распознавание возможно лишь после пункционной биопсии.

Лечение медикаментозной калиопривной нефропатии предполагает, в первую очередь, прекращение применения вредно действующих медикаментов и затем восстановление нормального содержания калия в тканях и жидкостях организма. В легких случаях этого можно добиться потреблением богатой калием пищи — картофеля, риса, зерновых, абрикосов, орехов, мяса и пр. В случае отсутствия результата или в спешных случаях — хлорид калия, лучше всего внутривенно.

Профилактика медикаментозной калиопривной нефропатии сводится к регулярной проверке содержания калия в плазме крови при лечении салуретиками, кортикостероидами, слабительными средствами и пр.

Нефропатии после лечения иммунодепрессивными средствами

В последнее время среди заболеваний, показанных к лечению *иммунодепрессивными средствами*, ведущее место занимают иммунные нефропатии — хронический мембранозный нефрит, некоторые формы хронического пролиферативного нефрита, нефропатии при красной волчанке и пр. В большинстве случаев клинического изучения не сообщается о нефротоксических симптомах при применении этих средств. Наблюдались единичные больные с развитием геморрагического цистита (103, 111), быстро исчезавшего после прекращения лечения. При продолжительном лечении 6-меркаптопурином (пуринетолом) Butler и др. (25) наблюдали развитие метаболического ацидоза канальцевого типа, обусловленного тяжелыми дегенеративными изменениями канальцевых клеток.

Из литературы нам известен один единственный случай развития почечной недостаточности в результате лечения и м у р а н о м — приведенный Scott и сотр. (140): 49-летний больной с хроническим нефритом и нефрозными проявлениями, но без почечной недостаточности. На 11-мый день после начала лечения у него появились озноб, кожная сыпь, боли в пояснице и анурия. При пункционной биопсии наряду с уже существовавшими изменениями в клубочках были обнаружены и совершенно свежие: гиперцеллюляритет, сращения петель, разрастание мезангия.

В отличие от скудных клинических сведений о нефротоксичности иммунодепрессоров имеется немало исследований на опытных животных в связи с поражающим почки действием этих средств. После продолжительного введения ц и к л о ф о с ф а м и д а (т р е н и м о н а) обнаруживали различные по степени дегенеративные изменения в проксимальном извитом мочевом канальце с образованием вакуоль и интерстициальных лимфогистиоцитарных инфильтратов (132, 134) Электронно-микроскопическим исследованием обнаруживали набухание митохондриев, увеличение количества плазменных вакуоль и пр. Schills и соавт. (132) обнаружили также утолщения базальной мембраны клубочков, выраженные массивной протеинурией.

Нефропатии после лечения кортикостероидами

Имея в виду частоту лечения ряда почечных заболеваний *кортикостероидами,* нелишне отметить, что и они обладают некоторой нефротоксичностью. После продолжительного введения опытным животным п р е д н и з о л о н а (108) и к о р т и з о н а (20) обнаруживали пролиферацию эндотелиальных и мезангиалных клеток, утолщение базальной мембраны, вакуолизацию и наличие гиалиновых включений в подоцитах. При продолжительном лечении кортикостероидами и АКТГ Klimar и соавт. (83) наблюдали (морфологически и лабораторно) синдромы, подобные диабетическому гломерулярному склерозу.

Питель (младший) и сотр. установили нарушения уродинамики, выражающиеся в затруднении транспорта мочи через конечный отдел нефрона и через мочеточники при продолжительном лечении кортикостероидами. Такой же эффект наблюдался и при продолжительном употреблении противозачаточных средств и во время беременности. Авторы считают, что нарушение динамики в подобных случаях благоприятствует развитию инфекции в мочевых путях.

Нефропатии после лечения синтетическими противосвертывающими средствами

Поражения преимущественно канальцево-интерстициального типа можно наблюдать и при лечении некоторыми *синтетическими антикоагулянтами,* главным образом индандионового ряда. Морфологически обнаруживают различной степени дегенеративные изменения, в том числе некроз канальцевых клеток, перитубулярный отек и инфильтрации. *Клинически* заболевание выражается в олигурии до анурии, низком удельном весе мочи, незначительной протеинурии при богатом эритроцитами осадке.

Если олигурия не пройдет, соответственно перейдет в анурию, то это может привести к повышению величин остаточного азота и креатинина.

Осмотический нефроз

Это не совсем правильное название, оставшееся с того времени, когда нефроз считался отражением поражения канальцев. Осмотический нефроз развивается при парентеральном, главным образом внутривенном и внутрибрюшинном вливании концентрированных растворов с осмотическим мочегонным действием - манитола, глюкозы, плазмозаменителей (низкомолекулярный декстран, колидон и др.), *буферных растворов* (т р и с п у ф е р, Т Х А М и др.). Dalgaard наблюдал состояния, подобные осмотическому нефрозу, у больных анурией, после продолжительного гемодиализа.

Патоморфологически при осмотическом нефрозе наблюдается различное по степени набухание клеток, главным образом дистального извитого мочевого канальца, которые выпячиваются в просвет и могут полностью закупорить его. В клетках обнаруживается множество вакуоль. По David (34), характерным для осмотического нефроза является расширение и дезорганизация так наз. базального лабиринта канальцев. Изменения большей частью быстро проходят — через 10—12 часов, — но могут, хотя и редко, привести к некрозу эпителия.

Клинически осмотический нефроз выражается в различной по степени олигурии, а в тяжелых случаях — и анурии, при высоком удельном весе и богатом осадке. Если олигурия не исчезает, то существует опасность развития острой почечной недостаточности.

Осмотический нефроз большей частью проходит без последствий. Через несколько часов после олигурии развивается полиурия, и состояние больного быстро восстанавливается. При продолжительной олигурии предпринимают попытки осторожной дегидрации больного путем, в первую очередь, внутривенного вливания лазикса (фуросемид). При продолжительной анурии и признаках почечной недостаточности приступают к гемодиализу в искусственной почке или перитонеальному диализу высокоосмотическими растворами.

Анальгетическая нефропатия (анальгетический нефрит, фенацетиновая нефропатия, фенацетиновая почка)

Первое сообщение о тяжелых поражениях почек при продолжительном применении ф е н а ц е т и н а появилось менее двух десятилетий тому назад (146). С тех пор этот вопрос стоял и стоит в центре обширных дискуссий в статьях, монографиях, на международных конгрессах и встречах. Несмотря на большое число исследований и публикаций (уже несколько тысяч), еще недавно основной вопрос: существует ли вообще анальгетическая нефропатия как болезненное состояние sui generis, не был решен удовлетворительно. Ряд авторов все еще относится скептически к такой возможности, но в настоящее время большинство нефрологов принимает категорично существование поражения почек при употреблении анальгетических средств и злоупотреблении ими.

Трудно установить действительную *частоту* анальгетической нефропатии. В то время как в первые годы (1955 –1960) сообщали лишь о

единичных случаях, в последнее время число этих сообщений угрожающе возросло. По Scheleey и сотр. (131), до 1966 г. в литературе были описаны приблизительно 2 тыс. случаев установленной с положительностью анальгетической нефропатии; на наш взгляд, в настоящее время их количество удвоилось. При проведенной Sarre и сотр. анкете, в 252 внутренних отделениях и клиниках ФРГ были отмечены 122 человека, больных анальгетической нефропатией. Gsell и сотр. обнаружили 150 больных среди обследованных в университетской поликлинике в Базеле за время с 1. VII. 1962 г. по 31. VI. 1965 г., т. е. по 4 человека на 700 впервые освидетельствованных больных. По de Wardener и сотр. (164), в Англии за последние годы обнаруживают по меньшей мере по 500 новых больных в год.

В *распространении* анальгетической нефропатии отмечается любопытная географическая особенность: заболевание особенно часто встречается в Швейцарии, Скандинавских странах, Австралии и Новой Зеландии, ФРГ, Франции и др. Производит впечатление сравнительная редкость распространения анальгетической нефропатии в США и Канаде.

Количество заболеваний анальгетической нефропатией в принципе зависит непосредственно от количества применяемых анальгетических средств. В США и Канаде их число также очень велико, но анальгетическая нефропатия наблюдается реже (48). По мнению Harvald (65), это объясняется степенью очищенности фенацетина, в частности от значительных количеств остаточных токсических веществ и, в первую очередь, от 6-хлорацетамида, встречающегося в большинстве применяемых в Европе и Австралии фенацетиновых препаратов. Однако наряду с этим имеют значение и ряд других, не вполне выясненных моментов бытового, климатического и географического характера. Kincaid-Smith и сотр. (71) предполагают, что значительное распространение анальгетических нефропатий в тропических и субтропических районах Австралии обусловлено свойственным для них сильным обезвоживанием организма. Отмечаются значение режима питания, качества питьевой воды, предшествующее состояние организма, нервное и психическое переутомление и перенапряжение и пр. (29).

Особый интерес представляет своеобразная «эпидемия» анальгетической нефропатии в г. Хускварне в Швеции (57). Этот город — центр шведской металлургической и оружейной промышленности, где работают почти исключительно мужчины. Изучение смертности среди населения города за последние 3—4 десятилетия указывает на преобладание — до 7—8 раз — смертности от уремии среди мужчин. Почти все умершие работали на оружейных заводах и годами принимали большие количества так наз. Хьортоновых порошков, содержащих по 0,50 г фенацетина и антипирина и 0,15 г кофеина (107). Большинство умерших рабочих работали в горячих цехах и потребляли довольно много алкоголя.

Фенацетин был введен в лечебную практику довольно давно — с 1887 г., и быстро занял ведущее место среди болеутоляющих и жаропонижающих средств. Долгое время, фактически менее 20 лет тому назад, единственным токсическим эффектом при его применении была сравнительно легкая и обратимая метгемоглобинемия. Точной причины «нефротоксической вспышки» фенацетина за последние два десятилетия выяснить не удалось. Вероятнее всего, она обусловлена многократно

увеличенным в последнее время применением фенацетина. Наряду с болеутоляющим и жаропонижающим эффектом фенацетин обладает и подчеркнутым эйфорическим действием, приводящим к созданию навыка его применения и повышению дозы. По данным Gloor (51), импорт фенацетина в Швейцарию только одной фирмой повысился с 28 тонн в 1950 г. до 45 тонн в 1956 г. — количество, обеспечивающее каждому швейцарцу старше 20 лет по 90 таблеток содержащих фенацетин средств в год. Miescher (100) считает, что в Швейцарии в 1958 г. было не менее 20 тыс. взрослых людей, регулярно принимающих от 6 до 30 таблеток таких средств в сутки, а это составляет 1700 г чистого фенацетина в год. По мнению Schelleey, в США принимают не меньше фенацетина на душу населения, чем в Швейцарии. По приблизительным подсчетам в Австралии, Скандинавских странах, ФРГ и Франции потребление чистого фенацетина и фенацетиновых комбинаций превышает сотни тысяч килограммов в год, причем количество это почти удвоилось за десятилетие 1940 —1950 гг. (48, 59, 61, 125, 134).

Нет единомыслия в отношении *срока применения и суточной дозы*, соответственно общего количества фенацетинового препарата, достаточного для того, чтобы вызвать поражения почек. Большинство авторов считают, что для этого достаточно применять по 1 г фенацетина в сутки в течение 1—3 лет (14, 109, 136 и др.). Gsell и сотр. (59), Nitzsche (106) считают, что эти цифры занижены; по их мнению, для развития анальгетической нефропатии необходимо более 1,5 г фенацетина в сутки в течение 10 –14 лет. Изучая вопрос о применении болеутоляющих препаратов у 33 умерших от уремии, Gloor (52) указывает на величины от 1 до 65 кг в целом за 1 до 16 лет или в среднем по 13 кг на умершего, что составляет 52 тыс. таблеток.

Не у всех применяющих болеутоляющие средства и злоупотребляющих ими наблюдаются поражения почек. Larsen и сотр. (Дания) обнаружили несомненные данные почечного поражения у 33% злоупотреблявших болеутоляющими средствами, а Kasanen и сотр. (Финляндия) — у 42,5%. Частота и тяжесть почечных поражений находятся в прямой и достоверной зависимости от продолжительности, соотв. общего количества принимаемого болеутоляющего лекарства.

Почти все сообщения указывают на значительно более высокое число больных анальгетической нефропатией *женщин* по сравнению с мужчинами — до 8:1. По-видимому, здесь играют роль не какие-то специфические половые влияния и особенности, а более частое злоупотребление этими средствами среди женщин.

Prescott (119) предполагает, что существуют индивидуальные различия в резорбции и метаболизме фенацетина, в частности в количестве получаемых конечных продуктов его распада, в том числе парацетамола и фенетидина. Dübach и сотр. установили сначала у подопытных животных (38), а в последнее время и у людей (40), что пути расщепления и конечные продукты при применении фенацетина зависят от дозы. При умеренном потреблении фенацетин расщепляется главным образом до парацетамола (ацетил-Р-аминофенол), а при избыточном введении — до Р-фенетедина и 2-гидроксифенетединсульфата; Dubaru и сотр. считают, что последние метаболиты обладают наиболее высокой нефро- и гематотоксичностью.

Эпидемиологическое изучение фенацетиновой нефропатии показало, что бо̀льшая часть больных принимает не чистый фенацетин, а различные *комбинированные препараты*, в которых наряду с фенацетином содержатся и другие болеутоляющие средства — аспирин, амидопирин, антипирин (феназон), парацетамол, а также и кодеин, кофеин и пр. Из болеутоляющих препаратов чаще всего и в наиболее значительных количествах в Швейцарии потребляют, по данным Gsell и сотр., саридон — комбинация фенацетина, феназона и кофеина. В других странах широко распространена комбинация А Р С: ацетизал, фенацетин, кофеин и пр. Эти наблюдения дали повод Gaul и сотр. переименовать фенацитиновую нефропатию на *анальгетическую нефропатию;* предложенное ими наименование в последнее время принято большинством авторов.

Весьма трудно определить участие *отдельных компонентов* различных анальгетических комбинаций в возникновении почечных поражений. Поскольку неизменной составной частью каждой из них является фенацетин, а другие компоненты меняются, следует предположить, что решающую роль играет именно этот медикамент. Остальные составные части все еще невыясненными до сих пор путями, по всей вероятности, усиливают его нефротоксический эффект. По Kincaid-Smith (81), поражающее почки действие комбинированных препаратов при одинаковых дозах является более выраженным по сравнению с действием чистого фенацетина. Kincaid-Smith также считает, что в большинстве случаев анальгетической нефропатии поражения обусловливаются не фенацетином, а комбинированным действием нескольких компонентов.

Нефротоксический эффект *салициловых производных*, в первую очередь аспирина, выявлен сравнительно недавно. В литературе пока что имеются лишь единичные сообщения о доказанной аспириновой нефропатии, что по сравнению с колоссальным применением этого медикамента — ежегодно свыше 3 млн. кг в Англии, свыше 20 млн. кг в США и пр. — совсем незначительное количество (66, 87, 109). В литературе сообщается лишь об одном случае папиллярного некроза после продолжительного применения аспирина (105), в то время как у подопытных животных продолжительное потребление салицилатов нередко приводит к развитию хронического папиллярного некроза (28, 45). В последнее время в литературе все чаще встречаются сообщения о тяжелых поражениях почек, в том числе и о папиллярном некрозе, при злоупотреблении аспирином (Prescott). Однако во многих случаях дело касается применения комбинированных препаратов.

Prescott (118), воспользовавшись предложенным Harvald и сотр. тестом подсчета слущенных канальцевых клеток в моче, обнаружил у добровольцев достоверное увеличение количества этих клеток после применения аспирина (рис. 29, 30, 31). По его мнению, это увеличение является выражением поражения дистального извитого мочевого канальца; при продолжительном применении больших доз салициловых препаратов может развиться полный некроз канальцевых клеток с анурией и острой почечной недостаточностью. Harvald и сотр., Olafsen и сотр. обнаруживали у таких больных при вскрытии массивный некроз канальцев и тяжелые поражения интерстиция. Наиболее тяжелые поражения, в том числе и некроз, обнаруживались в прямых канальцах, где именно

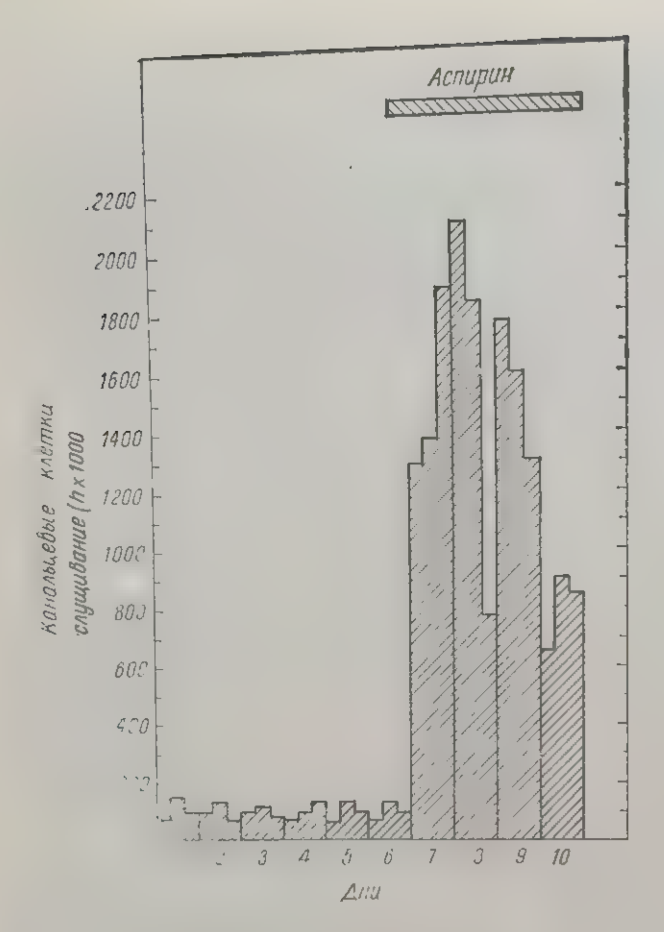


Рис. 29. Повышение количества слущенных канальцевых клеток у 10 добровольцев после приема 3,6 г аспирина в сутки (по Prescott).

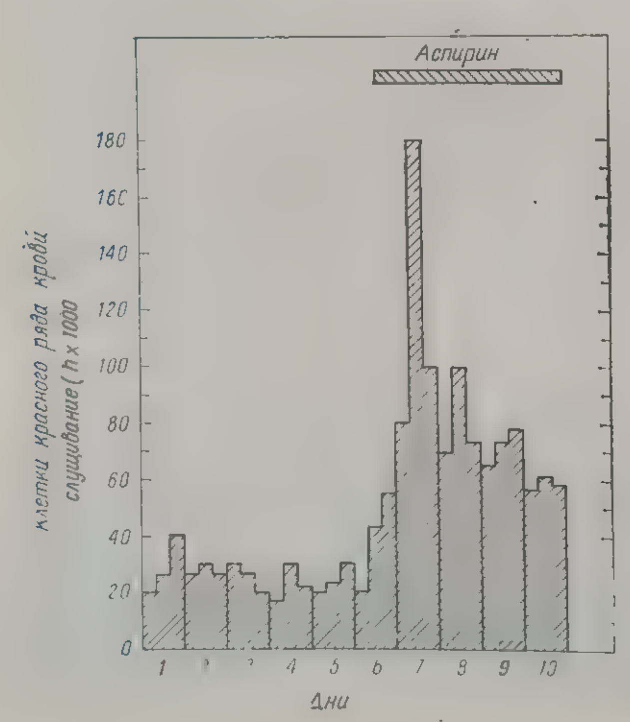


Рис. 30. Повышение количества эритроцитов в осадке мочи в условиях рис. 29 (по Prescott)

имеет место наибольшая концентрация салицилата. При форсированном диурезе такие поражения не развиваются. По мнению Prescott, даже лечебные дозы аспирина угнетают более чем на 10% фильтрационную функцию клубочков.

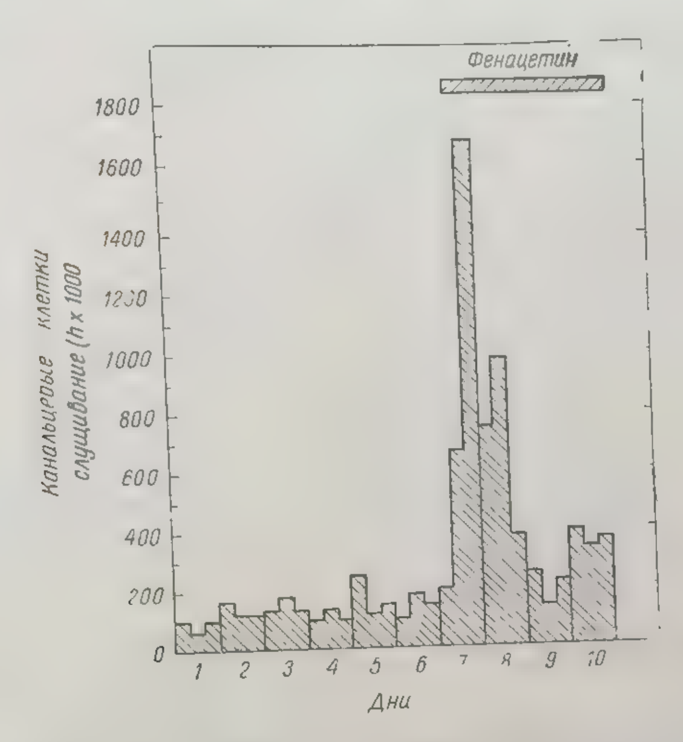


Рис. 31. Повышенное количество слущенных канальцевых клеток у добровольцев после приема 3,6 г фенацетина в сутки (по Prescott).

Dübach и сотр. (39) обнаружили повышение после применения аспирина величин ряда высокомолекулярных канальцевых энзимов в моче: лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, ариламидазы и глюкуронидазы; это повышение большей частью сопровождалось и увеличением количества слущенных канальцевых клеток. По мнению Scott и сотр. (140), даже при продолжительном приеме аспирина, если наступят поражения почек, то они вполне обратимы. Этот медикамент уже сам по себе обладает слабым нефротоксическим эффектом, но в комбинации несомненно усиливает вредящее действие фенацетина и аспирина.

Амидопирин (пирамидон) издавна применяемый медикамент, который обычно входит в состав большинства болеутоляющих препаратов. Применение его в различных странах превышает миллионы килограммов. Впервые поражения почек в результате применения пирамидона наблюдали Faseras и сотр. (1960) у кошек. *Клинически* эти поражения выражались в олигурии, протеинурии, гематурии, гиперазотемии и прогрессирующей почечной недостаточности. На вскрытии обнаруживали тяжелые некротические изменения главным образом в проксимальном извитом мочевом канальце.

Hardley и сотр. находили повышенное число слущенных канальцевых клеток в моче людей, долго применявших амидопирин, а другие

авторы (29) сообщают о типичной анальгетической нефропатии после продолжительного злоупотребления этим медикаментом.

В настоящее время в литературе отмечено лишь несколько случаев тяжелых нарушений с хроническим папиллярным некрозом вследствие злоупотребления антипирином (феназоном).

Весьма часто в состав ряда болеутоляющих комбинаций входит кофеин. Сам по себе этот медикамент болеутоляющим действием не обладает, но, по-видимому, потенцирует эйфорический эффект других компонентов. Тяжелые поражения почек вследствие применения кофеина уже давно наблюдались у подопытных животных, а в последнее время они отмечены и у людей. Prescott установил достоверное повышение числа слущенных канальцевых клеток в моче после применения чистого кофеина.

Точный *патогенетический механизм* поражений почек при анальгетических нефропатиях все еще не выяснен. По-видимому, он неодинаков при применении различных медикаментов. В отношении салицилатов, амидопирина и кофеина принято считать, что они обладают непосредственным поражающим эффектом, действуя, в частности, на клетки мочевых канальцев; в результате развиваются дегенеративные изменения, в том числе и некроз, с последующим массовым слущиванием клеток (117).

В последнее время Dubach предполагает, что возникновение анальгетической нефропатии обусловливается автоиммунными процессами, развивающимися при продолжительных поражениях и вырождении почечных структур, что связано с продолжительным употреблением анальгетических средств.

Наличие прямого нефротоксического эффекта фенацетина на почечные структуры еще нельзя считать доказанным. Не уточнено и возможное поражающее действие мет- и сульфгемоглобинемии и различной степени гемолиза, часто наблюдающиеся после применения фенацетина. По данным большинства современных авторов (19, 38, 39, 80 и др.), поражающее действие фенацетина на почки обусловливается некоторыми из его метаболитов, в первую очередь, парацетамолом (ацетил-Р-аминофенол), Р-фенететидином и 2-гидроксифенететидинсульфатом, которые выделяются с мочой совместно с известным количеством чистого фенацетина (23). Ведущую роль в поражениях почек долго приписывали парацетамолу; однако исследования последних лет показали, что в сущности этот метаболит не является нефротоксическим, а что поражения почек обусловлены главным образом Р-фенетедином (38).

Создание экспериментальной модели анальгетической нефропатии еще недавно считали невозможным. Полученные на опытных животных — собаках, кроликах, крысах и пр. — модели заметно отличались от заболеваний, наблюдающихся у людей. Анализ более старых (1960 –1966) методов получения экспериментальных моделей показал, что причиной неуспехов являются неподходящие методы работы: почти во всех случаях применяли необычайно большие дозы испытываемых препаратов и в течение коротких сроков. По сути дела, получались модели острой интоксикации. Коррекция методов постановки опытов и приближение их, по мере возможности — по срокам и дозам, — к условиям патологии человека привели к созданию множественных моделей анальгетической нефропатии у подопытных животных, тождественных заболеваниям у человека

(19, 81, 145 и др.). Почти во всех этих случаях поражения почек были локализованы в мозговом слое почки и более чем в 80% случаев были типа хронического папиллярного некроза (81). В корковом слое почки поражения наблюдались чрезвычайно редко, причем, по мнению Kincaid-Smith, вторично: вследствие ишемии.

Изучая концентрации применявшихся нефротоксических медикаментов в различных структурах почки, Bluemle и сотр. (19) обнаружили наиболее значительные скопления парацетамола и других метаболитов фенацетина в сосочках, в то время как салицилаты отлагались равномерно во всем мозговом слое. При предварительном обезвоживании животных накопление парацетамола и др. в сосочках увеличивается в 8—10 раз; форсированное введение жидкостей уменьшает его скопление. Избирательное накопление парацетамола в области сосочков обусловлено его биохимической близостью с мочевиной, а в связи с этим — идентичными механизмами транспорта и выведения. Особый интерес представляет наблюдение Kincaid-Smith, указывающее на то, что экспериментальную анальгетическую нефропатию можно легче вызвать в том случае, если при других равных условиях (доза, продолжительность, режим питания и прием жидкостей вместо чистого фенацетина или другого медикамента вводить комбинированные препараты.

Изучая патогенез весьма часто встречающегося у принимающих фенацетин людей малокровия, Friis и сотр. обнаружили сниженную выживаемость эритроцитов. Более поздними исследованиями (33, 112) было установлено и наличие антиэритроцитарных аутоантител, что подтверждает возможность развития аутоагрессии при хроническом злоупотреблении фенацетином.

Мнения авторов о значении инфекции при возникновении анальгетической нефропатии расходятся. В то время как для Kass (77), Sörensen (177) и др. инфекция играет ведущую роль, другие говорят лишь о сопутствующей или, в крайнем случае, об активированной предшествующей инфекции (48). У большинства больных в начальных стадиях проявлений инфекции не обнаруживают; она развивается несколько позже (90). По мнению Lindwall (92), фенацетин по неизвестным механизмам (угнетение иммуногенеза?) повышает чувствительность почечных структур к инфекции.

В последнее время подробно изучался на опытных животных и у людей *морфогенез* почечных поражений при анальгетической нефропатии. Подтвердилось предположение, высказанное в свое время Zollinger и др., что патологический процесс локализуется первично в мозговом слое почки; в начальных стадиях корковый слой остается непораженным. По Kincaid-Smith наиболее ранним патоморфологическим выражением анальгетической нефропатии как у подопытных животных, так и у людей является некроз отдельных сосочков: они сморщиваются и резко отграничиваются от окружающих тканей. Точные причины и механизмы возникновения раннего папиллярного некроза при злоупотреблении анальгетическими средствами еще не выяснены. Было упомянуто о скоплении в этих структурах более значительных количеств токсических метаболитов. Kincaid-Smith более склонна принять не токсический, а ишемический генезис папиллярных поражений. По ее мнению, ведущую роль в таких случаях играют изменения vasa rectae. Уже очень рано эти со-

суды сужаются, их стенки утолщаются, во многих из них развиваются тромботические процессы до полной закупорки. Снабжаемые ими кровью сосочки подвергаются некрозу и сморщиваются. Почечные канальцы, оканчивающиеся в некротических сосочках, расширяются, развивается различный по степени тубулогидроз с рефлюксом до капсулы Шумлянского—Боумэна. В результате повышения гидростатического давления эпителий атрофируется, развивается перитубулярный отек, инфильтрация, а позже и фиброз. Вследствие рефлюкса соответствующие клубочки атрофируются и подвергаются гиалинозу. Развивается секторный склероз коркового слоя почки, соответствующего нефронам, оканчивающимся в области пораженных сосочков. Фазовая динамика этих изменений, хорошо изученная у крыс, представлена на рис. 32 (по Kincaid-Smith).

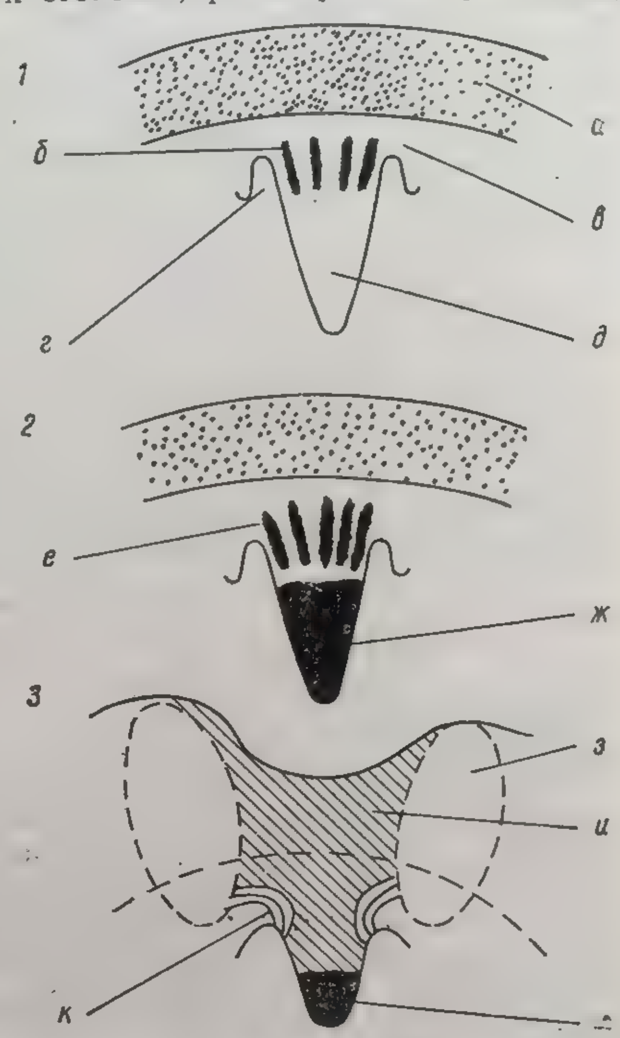


Рис. 32. Схематическое изображение динамики патогенеза изменений при анальгетической нефропатии:

I. *а*) нормальный корковый слой почки, *б*) наружная часть мозгового слоя с локальными поражениями — расширенные канальцы, цилиндры, перитубулярная инфильтрация, *в*) внутреняя часть мозгового слоя, *г*) чашечка, *д*) неизменный с виду сосочек, но с возможными изменениями в области петли Генле;
II. *е*) более тяжелые изменения во внутреннем мозговом слое, *ж*) некроз сосочка; корковый слой все еще не изменен; *III.* *з*) гипертрофированная зона коркового слоя; *и*) атрофированная зона коркового слоя, расположенная выше некротического сосочка, *к*) собирательные трубки гипертрофических нефронов, *л*) атрофировавшийся некротический сосочек (по Kincaid-Smith).

Патоморфологическая картина анальгетической нефропатии особенно хорошо изучена как у опытных животных, так и у людей. Особенно важно обеспечить возможность сравнительно раннего изучения этой картины и в динамике путем серийных почечных биопсий. Наиболее ранние морфологические изменения обнаруживают в наружном слое мозговой части почки и в сосочках. Корковый слой долго остается неизмененным, или же изменения наступают лишь на определенных участках. Почечные канальцы неравномерно расширены, клетки сплющены и слущены местами, в частности в петле Генле, часто наблюдаются пятнистые некротические изменения. Многие из канальцев наполнены своеобразной гранулированной материей. Наряду с нефронами с атрофированными канальцами нередко в начальных стадиях заболевания можно обнаружить и множество гипертрофированных нефронов. Последние выделяются в виде своеобраз-

ных бледных узелков на фоне пигментированной поверхности почки. Согласно наблюдениям Kincaid-Smith, гипертрофированные канальцы чаще всего находят в области колонок Bertini. Очень рано обнаруживают изменения и в интерстиции почки, они особенно четко выражены около пораженных нефронов. В начальной стадии интерстициальная ткань отечна, разрыхлена, обильно инфильтрована, а позже сморщивается и придавливает канальцы. В ранных стадиях анальгетической нефропатии клубочки остаются почти без изменений. Однако позже, по всей вероятности, по механизму, указанному Kincaid-Smith, они вовлекаются в патологический процесс и подвергаются гиалинозу.

Макроскопически — при вскрытии или оперативном вмешательстве в поздних стадиях анальгетической нефропатии размеры и вес почек уменьшены — в среднем 50—70 г; они тверды, с неровной пестрой поверхностью; нередко наблюдаются мелкие кистозные образования. На разрезе производят впечатление пятнистые изменения, причем темные атрофические участки перемежаются с нормальной с виду тканью.

Почти всегда при анальгетической нефропатии наблюдаются и изменения почечных сосочков, выраженные в той или иной степени. В легких и свежих случаях обнаруживают поверхностный некроз, а в тяжелых отрываются верхушки сосочков, которые могут свободно плавать в чашечках. Сравнительно редко, главным образом при дополнительной активной инфекции, можно наблюдать и острый папиллярный некроз (типа 1 по Shou). Нередко в далеко зашедших случаях можно обнаружить и обызвествления в области некротических сосочков.

Кровеносные сосуды почки обычно остаются незатронутыми при анальгетической нефропатии даже в далеко зашедших случаях. Весьма часто обнаруживают отложения липофусцина, придающие характерный вид поверхности среза почки. Сравнительно реже наблюдаются и отложения гемосидерина (79).

Не особенно редко при анальгетической нефропатии обнаруживаются и признаки активной или перенесенной инфекции — деформации почечно йлоханки, лейкоцитарные инфильтраты, бактериальные цилиндры и пр.

Наряду с почками, при анальгетических нефропатиях часто наблюдаются более или менее выраженные изменения и в других органах — язвенные процессы в желудке и двенадцатиперстной кишке, перивисцерит и пр. По данным Gloor (51), Fabre (43), более чем у 20% умерших от анальгетической нефропатии обнаруживаются изменения в печени и увеличение селезенки. В печени находят массивные отложения темного пигмента, по всей вероятности, липофусцина, что придает своеобразную темнокоричневую окраску этому органу. Подобные отложения, в том числе и чистотого фенацетина, наблюдали при хроническом применении фенацетина и у подопытных животных.

Настоящее начало анальгетической нефропатии установить трудно. В большинстве случаев это «вторая болезнь» и ее начальные симптомы вряд ли можно достаточно четко уловить на клиническом фоне патологических состояний, приведших к злоупотреблению анальгетическими средствами. Наиболее частой причиной этого злоупотребения является головная боль различного происхождения и характера — более чем у 80% больных (48); отмечаются также боли в суставах, разные фиброзиты, дисменорея и пр. По данным Gaut и сотр. (48), большинство — до 60% —

болеющих анальгетической нефропатией — люди с лабильной психикой, депримированные, страдающие навязчивыми идеями, перенесшие тяжелые потрясения в жизни, чаще всего развод и пр. Во многих случаях наряду с болеутоляющими средствами они злоупотребляют и спиртными напитками, наркотиками, в особенности LSD и пр.

По сути дела, *начальные проявления* анальгетической нефропатии не являются ранними проявлениями. Клинически заболевание дает о себе знать лишь с наступлением почечной недостаточности, для чего необходимы в среднем 10—15 лет злоупотребления болеутоляющими средствами. Так как чаще всего эти злоупотребления начинаются приблизительно в 25—30-летнем возрасте, первые проявления поражения почек следует ожидать в пятом десятилетии, как обычно и бывает. Долгое время жалобы злоупотребляющих болеутоляющими средствами имеют неопределенный характер — общая слабость, упадок сил, бледность, отсутствие аппетита, боли в подложечной области, напоминающие боли при язвенной болезни, эмоциональная лабильность. Истинно почечные проявления развиваются при нарушении функции 60—80% почечных структур (29). Самые ранние жалобы, указывающие на почечные поражения, — поли- и полакиурия, нередко сочетаются с никтурией (63). С углублением опочечного процесса состояние больного ухудшается. Слабость и общие жалобы усиливаются, развивается анемия, присоединяются и проявления хронической канальцево-интерстициальной почечной недостаточности: своеобразная окраска кожи, жажда, сухость в полости рта и пр. Усиливаются проявления со стороны пищеварительной системы, главным образом боли под ложечкой, метеоризм, боли в правом подреберье, запор. Приблизительно у 15% больных наблюдаются кровоизлияния — единичные или множественные; некоторые подвергаются оперативному лечению ввиду тяжелых симптомов и осложнений со стороны желудка. С течением времени добавляются и проявления хронической гломерулярной недостаточности, главным образом гипертонии, состояние больных прогрессивно ухудшается и в течение 3—4 лет заканчивается общей почечной недостаточностью и уремией.

Сравнительно не особенно редко, по Kincaid-Smith, примерно в 30% случаев анальгетической нефропатии можно наблюдать болевые приступы, такие же как при мочекаменной болезни. В подобных случаях идет речь об остром папиллярном некрозе с отрывом верхушек сосочков, которые могут закупорить мочеточники со всеми вытекающими из такой закупорки последствиями. По данным Blackmann, у многих из больных анальгетической нефропатией были установлены и уратные камни.

В ряде случаев первыми проявлениями анальгетической нефропатии являются симптомы *добавочной инфекции,* наблюдаемой более чем у 30% больных. Добавление инфекции чувствительно ухудшает состояние больного. В острой фазе наблюдаются повышение температуры с ознобом, боли в пояснице, тяжелые нарушения мочеиспускания и пр. Хроническая инфекция заметно ухудшает и углубляет проявления и течение анальгетической нефропатии. В этих случаях заболевание быстро прогрессирует и заканчивается за год-два развитием тяжелой почечной недостаточности.

Больные анальгетической нефропатией отличаются *характерным внешним видом* — худые, напряженные, неспокойные, с рядом неврасте-

нических проявлений: дрожь, повышенные рефлексы, отмечается нарушение чувствительности. Кожа у них сухая, характерной серо-коричневой окраски (охродермия). К концу может развиться геморрагический диатез. Язык сухой, обложенный, в трещинах, как «осенний лист». Часто отмечается болезненность в подложечной области и вокруг пупка. Примерно у 60% находят увеличение печени и у 20% — увеличение селезенки. Повышенное кровяное давление, чаще всего не особенно высоких величин, наблюдается приблизительно у половины больных в более поздних стадиях. Изменения глазного дна — сравнительно редкий и поздний симптом.

Относительно наиболее ранней *лабораторной находкой* является полиурия, с гипо- и изостенурией. Приблизительно у 30% больных в начале может не быть протеинурии; она появляется несколько позже, и величины ее никогда не превышают 70—80 мг/100 мл. В осадке почти всегда обнаруживают эритроциты, причем их количество может повыситься до видимой гематурии при приступе острого папиллярного некроза. Число лейкоцитов повышено и без наличия инфекции; по мнению Gault и сотр. (48), лейкоцитурия без бактериурии — весьма сомнительная лабораторная находка для анальгетической нефропатии. Prescott (119), Scott и сотр. (140) уделяют особое внимание количеству и характеру слущенных канальцевых клеток в осадке мочи. Сравнительно часто, в особенности после приступов боли, в моче можно обнаружить некротические частицы почечных сосочков.

В последнее время Miller и сотр. (101) сообщили о часто наблюдавшейся ими моче бурой окраски и ее способности при комнатной температуре восстанавливать раствор азотнокислого серебра до металлического серебра. Эта способность мочи проявляется весьма рано и обусловлена некоторыми еще недостаточно изученными метаболитами фенацетина. Впрочем, бурую мочу, способную восстанавливать азотнокислое серебро, можно наблюдать и у больных, леченных 1-дофа, при алкаптонурии, при отравлении фотопроявителями и пр. Однако, по-видимому, вещества, обусловливающие эту способность мочи, неодинаковы в различных случаях по своему химическому составу.

Величины мочевины, остаточного азота, креатинина, ксантопротеинов, индикановых тел и пр. повышаются очень рано и наблюдается их склонность к дальнейшему повышению. Исследования клиренсов — классические (мочевина, креатинин, ПАГК, инсулин) и изотопные — указывают в начальных стадиях анальгетической нефропатии на преимущественные поражения канальцев и интерстициальных структур, а в дальнейшем развиваются до типа тотальной почечной недостаточности. Более чем у половины больных обнаруживают различных степеней ацидоз канальцевого типа. Величины натрия и калия обычно без изменений, за исключением терминальных стадий, когда может развиться гиперкалиемия; почти всегда величины кальция понижены, а фосфора — повышены. Нередко отмечается и гипопротеинемия с умеренным понижением величин альбумина и повышение величин γ-глобулинов.

Ранним и характерным симптомом при хроническом злоупотреблении анальгетическими средствами является *анемия*. Происхождение ее весьма сложно и не вполне выяснено; несомненно играют роль некоторые непосредственные токсические воздействия медикамента на гемоглобино-

поэз с развитием мет- и сульфгемоглобина, иммунных нарушений с образованием антиэритроцитарных антител (33), дискретного гемолиза, хронических кровоизлияний при язвенных процессах в пищеварительные органы и, не в последнюю очередь, — хронической почечной недостаточности. Это обычно гипохромная, средняя до тяжелой формы анемия с глубокими изменениями морфологии эритроцитов; приблизительно у 40% больных обнаруживаются тельца Гейнца (102). Оседание эритроцитов почти всегда ускорено. У многих больных, в особенности в начале, обнаруживают повышенное количество ретикулоцитов. Число лейкоцитов также почти всегда несколько повышено; однако к концу может наступить лейкопения.

Расходятся мнения в отношении диагностического значения пункционной биопсии почки при анальгетической нефропатии. В ранней стадии заболевания изменения локализуются во внутреннем слое мозгового вещества и неотличимы от изменений при других формах интерстициального нефрита. В более поздних стадиях патоморфологическая картина тождественна картине далеко зашедшего почечного склероза иного происхождения. По Kincaid-Smith (81), Burry и сотр. (24), достоверной для анальгетической нефропатии находкой является единственно наличие папиллярного некроза; последний можно обнаружить и при помощи рентгенологического исследования по методу Lindvall (92) — путем применения больших доз концентрированного контрастного вещества с последующей томографией.

При дальнейшем злоупотреблении болеутоляющими средствами поражения почек имеют подчеркнуто прогрессирующее *течение*. Спустя 3—4 года после установления болезни, она приводит к тотальной почечной недостаточности. Особенно неблагоприятно на симптомах и течении анальгетической нефропатии отражаются инфекции. При прекращении злоупотребления анальгетиками судьба больного может быть различной в зависимости от степени и выраженности поражений почек к этому времени. По данным Nitzsche и сотр. (106), нет достоверного случая полного излечения анальгетической нефропатии. Если прервать злоупотребление болеутоляющими средствами в не особенно далеко зашедшем случае, можно наблюдать некоторое улучшение тех или иных показателей и прекращение дальнейшего развития болезненного процесса, но тем не менее с некоторой отсрочкой болезнь заканчивается почечной недостаточностью.

Правильный *диагноз* анальгетической нефропатии, если думать об этом заболевании, особого труда не составляет. Первостепенное значение имеет указание больного о злоупотреблении анальгетиками. Особенно трудно отличить анальгетическую нефропатию от хронического пиелонефрита и других интерстициальных нефритов. Несколько облегчает постановку диагноза внимательное и многократное прослеживание анализов осадка мочи, микробиологические исследования, выявление рентгенологических признаков папиллярного некроза и пр. Обнаружение в моче частиц некротического сосочка полностью разрешает диагностические затруднения.

Лечение анальгетической нефропатии не особенно обнадеживает. Непременным условием является прекращение злоупотребления болеутоляющими средствами. Почечную недостаточность лечат в зависимости

от степени ее выраженности — ренотрофическими средствами (витамины, анаболические гормоны), системными вливаниями крови, подходящим диетическим режимом и пр. Важной и ответственной задачей является своевременное обнаружение и лечение добавочных инфекций.

Профилактика анальгетической нефропатии сводится к прекращению злоупотребления лекарственными средствами — анальгетиками, наркотиками, галюциногенными веществами и пр., а это дело нелегкое. При злоупотреблении болеутоляющими средствами переплетаются наряду с психо-социальными моментами и некоторые экономические проблемы, касающиеся интересов фирм-производительниц. Трудности усугубляются и все еще не вполне выясненной «секторной» этиологической ролю отдельных анальгетиков при поражении почек. В странах, где угроза анальгетической нефропатии особенно велика (Швейцария, Австралия, Скандинавские страны и пр.), свободная продажа фенацетина и содержащих фенацетин препаратов воспрещена законом. Ввиду палеативности этой меры, в Швейцарии обдумывают вопрос о прекращении производства и продажи этих средств вообще. Однако эти мероприятия не особенно эффективны. Анальгетические средства — ценные медикаменты, и нельзя лишать нуждающихся этих средств. В борьбе с злоупотреблением анальгетиками весьма важной и ответственной является роль врачей. Эти средства следует назначать лишь при наличии серьезных показаний и в ограниченных количествах, предупреждая в самом начале больных об опасности их продолжительного приема и злоупотребления ими.

В последнее время появилось несколько сообщений о развитии *раковых заболеваний почечной лоханки и мочевого пузыря* у больных анальгетической нефропатией (6, 14, 15, 73). Все эти сообщения — из Швеции, и опираются они на не особенно большое число наблюдений. Например, Hultenbergen и сотр. (73) (Стокгольм) обнаружили пять случаев рака почечной лоханки у 103 больных с папиллярным некрозом вследствие злоупотребления болеутоляющими средствами и, в частности фенацетином; Bengtsson и сотр. (Гетеборг) — 9 случаев рака почечной лоханки и 2 — рака мочевого пузыря среди 104 больных анальгетической нефропатией; Angervall (Йенкепинд) — из наблюдавшихся 15 больных раком почечной лоханки 12 злоупотребляли анальгетическими препаратами, в том числе 9 рабочих с оружейных заводов Хускварны. Все же частота раковых заболеваний почечной лоханки и мочевого пузыря у злоупотребляющих болеутоляющими средствами многократно выше по сравнению со спонтанной заболеваемостью этими опухолевыми заболеваниями. По наблюдениям Bengtsson и сотр. (15), раковые заболевания развиваются не менее чем после 15 лет злоупотребления болеутоляющими средствами; однако большинство больных умирает до этого от почечной недостаточности, чем и объясняется сравнительно редкое обнаружение этих опухолей.

У многих больных анальгетической нефропатией опухоли развиваются на основе папиллярного некроза. Возможные канцерогенные механизмы при злоупотреблении фенацетином остаются все еще загадкой. Bengtsson и сотр. (14, 15) предполагают, что при биотрансформации этого вещества в организме образуется ряд канцерогенных аминов, важнейшим из которых является 2-гидрокси-4-этоксианилин, вещество, из-

вестное своим канцерогенным действием на опытных животных. По данным Büsch (23), нормально около 8% принятого фенацетина расщепляется до этого метаболита, причем процент повышается при повышении дозы медикамента. Prescott предполагает, что этот процесс чувствительно потенцируется при одновременном приеме барбитуратов и, возможно, кофеина.

Клинически «анальгетический» рак почечной лоханки и мочевого пузыря выявляется раньше и чаще всего различной по степени гематурией. Распознать его в той или иной степени затруднительно в зависимости от локализации и размеров опухоли. Наибольшее значение имеет тщательное рентгенологическое исследование почечной лоханки и мочевого пузыря — урография с томографией, цистография, восходящая пиелография, цистоскопия и пр.

Лечение раковых новообразований у больных анальгетической нефропатией по мере возможности оперативное. Однако результаты большей частью не удовлетворительны. Как правильно отмечают de Wardner и сотр. (160), вообще больные анальгетической нефропатией плохо переносят оперативные вмешательства и обычно вскоре затем умирают от тяжелой, неподдающейся лечению почечной недостаточности.

Пиразолидиновая нефропатия

К клиническому кругу анальгетических нефропатий можно с основанием причислить и поражения почек, развивающиеся после применения *пиразолидиновых производных* и комбинированных препаратов — бутадиона, бутазолидина, фенилбутазона, бутапирина, реопирина, вольфапирина и др. Ввиду их многосторонней фармакологической активности — противоревматической, противовоспалительной, болеутоляющей и пр. — эти лекарства находят широкое применение в современной лечебной практике.

Большей частью поражения почек наблюдаются при продолжительном лечении пиразолидиновыми препаратами, но известны также случаи, когда такие поражения наступают и после первого их применения (10). Большое значение имеет и предшествовавшее состояние почек. При обычной дозировке до 99% пиразолидиновых соединений связываются с плазменными белками и расщепляются в печени до нетоксических гидроокси-продуктов. При высокой дозировке значительная часть пиразолидиновых продуктов остаются свободными и в таком виде выводятся через почки, оказывая здесь свой поражающий эффект.

Патогенетические механизмы пиразолидиновой нефропатии различны в разных случаях. Пиразолидиновые производные потенцируют всасывание воды и поваренной соли в канальцах, и продолжительное их применение может привести к олигурии и отекам, которые быстро рассасываются после прекращения лечения. Известен урикол итический эффект пиразолидинов. При массивном уриколизе может наступить закупорка почечных канальцев мочевой кислотой с последующей олиго- и анурией, которые, однако, прекращаются с прекращением лечения. Особый интерес представляют случаи тяжелых поражений почек после единичного или двукратного приема пиразолидиновых производных. Наряду с почками в таких случаях поражению подвергаются и другие органы —

печень, миокард и главным образом кровеносные сосуды, что позволяет Heinz (70) и др. считать, что возникает генерализованная аллергическая реакция типа Шварцмана—Санарелли.

Патоморфологические находки при пиразолидиновых нефропатиях бывают разные: в зависимости от дозы препарата и ведущего патогенетического механизма. Наиболее часто преобладают различной степени некротические изменения канальцевого эпителия с закупоркой или без (кристаллы мочевой кислоты!). Нередко обнаруживаются и поражения мембранозного типа в канальцах. Описаны и единичные случаи развития обоестороннего коркового некроза (10). Почти всегда наблюдаются также некротические поражения кровеносных сосудов в клубочках и вне их.

Клинические проявления поражений после приема пиразолидиновых производных обусловлены ведущим патогенетическим моментом и патоморфологическими изменениями. По Prescott (117), чаще всего наблюдаются три, соотв. четыре, клинические формы.

1. *Урикозурийная нефропатия* — следствие массивной закупорки канальцев кристаллами мочевой кислоты. Она выражается обычно олигурией до анурии, различными по степени гематуриями и частыми болями в пояснице, которые в некоторых случаях достигают степени почечных колик.

2. *Острая анурия* вследствие канальцевого некроза, без закупорки; состояние обычно обратимо.

3. *Острая почечная недостаточность* в результате аллергических поражений почечных структур, в том числе и сосудов, в некоторых случаях с симметрическим некрозом коркового слоя; эти формы чаще всего заканчиваются смертью.

4. *Ухудшение, соотв. выявление предшествавовшего почечного заболевания.* По Bloch-Michell (18), в таких случаях состояние больных резко и необратимо ухудшается, а у 75% наступает уремия.

Диагноз пиразолидиновых нефропатий опирается главным образом на сведения о приеме этих медикаментов, а также и на обратимый характер клинических проявлений. В ряде случаев в целях уточнения морфологического субстрата поражения, а оттуда — и для терапевтического и прогностического обсуждения, делают пункционную биопсию почки.

Лечение во всех случаях пиразолидиновой нефропатии предполагает прекращение приема медикамента. Прописывают питье слабо щелочных минеральных вод с учетом тщательного соблюдения равновесия жидкостей. Урикозурийная нефропатия и острая анурия без закупорки канальцев обычно проходят через несколько дней даже без лечения. Тяжелые аллергические поражения почек требуют серьезного и интенсивного лечения, в первую очередь, гормонами коры надпочечников, сердечно-сосудистыми средствами, витаминами. При развитии острой почечной недостаточности нередко приходится прибегать к перитонеальному диализу или гемодиализу в искусственной почке.

Профилактика пиразолидиновых нефропатий сводится, в первую очередь, к тщательной клинической и лабораторной проверке функций почек до начала лечения пиразолидиновыми производными, а также и к регулярному наблюдению за этими функциями в течение самого ле-

чения. Предполагается, что назначение слабо щелочных минеральных вод или смесей, подавляя всасывание медикамента в канальцах, предупреждают поражения почек.

Лекарственный нефрокальциноз — синдром Бернетта, синдром потребления большого количества молока и щелочей

Обычно речь идет о больных язвенной болезнью, леченных методом Sippy — большими количествами карбоната кальция, гидрокарбоната натрия, окиси магния и закиси висмута с полутора литром молока в сутки. Прежде предполагали, что поражение почек обусловлено алкалозом, развивающимся при всасывании больших количеств растворимых щелочей, главным образом гидрокарбоната натрия; считали, что карбонат кальция не всасывается по причине своей привидной нерастворимости. Wagner и др., а позже Randol и др. показали, что ведущим *этиологическим моментом* при лекарственном нефрокальцинозе является гиперкальциемия в результате всасывания больших количеств карбоната кальция и солей кальция из молока.

Симптомы поражения почек наблюдаются в среднем у 20% больных язвенной болезнью, которых лечили 40—60 г карбоната кальция в сутки (48). Лекарственный нефрокальциноз обычно развивается после продолжительного лечения. Однако McMillan и др. (95) наблюдали повышение величин кальция в крови и проявления почечного поражения уже на 3-й день от начала лечения. Лекарственный нефрокальциноз наблюдался не только при повышенном применении карбоната кальция, но и при гипервитаминозе D, и при продолжительном лечении туберкулеза препаратами кальция (69).

Ведущим *патогенетическим механизмом* лекарственного нефрокальциноза являются гиперкальциемия и алкалоз. Последний создает благоприятные условия и усиливает отложение солей кальция в канальцевых клетках. Не исключена и возможность первичного поражения этих клеток алкалозом с вторичным отложением кальция. При лекарственном нефрокальцинозе соли отлагаются главным образом в клетках дистальных извитых мочевых канальцев и собирательных протоках; некоторое количество отлагается и в интерстициальных структурах, и в просвете канальцев. Вокруг отложений кальция оформляются лимфоидоклеточные инфильтраты. С течением времени нефрокальциноз полностью охватывает почку, которая превращается в «кусок извести». В некоторых случаях могут образоваться и настоящие конкременты — внутри почки и в почечной лоханке.

Начальные проявления лекарственного нефрокальциноза преимущественно общего характера — слабость, головная боль, диспептические явления. Первые симптомы со стороны почек — полиурия, жажда, нарушение в мочеиспускании; в некоторых случаях наблюдаются и типичные почечные колики с выведением мелких конкрементов. При лабораторном анализе обнаруживают полиурию с гипо- и изостенурией, дискретной альбуминурией и различной по степени гематурией и цилиндрурией. По Burnett, характерной для этих случаев является нормальная кальциурия, но в последнее время встречаются сообщения о повышенных

величинах кальция в моче при подчеркнутой гипофосфатурии (124). В крови обнаруживают повышенный уровень кальция и фосфора, а также и признаки прогрессирующей почечной недостаточности — гиперазотемия, повышенные величины ксантопротеиновых тел и пр. При изучении почечной функции, в особенности в начале, отмечается характерный синдром канальцево-интерстициальной недостаточности — угнетение клиренсов мочевины и ПАГК при сравнительно нормальной клубочковой активности.

Правильный *диагноз* лекарственного нефрокальциноза не составляет труда при наличии указаний употребления большого количества щелочных смесей, содержащих карбонат кальция и молока. Важно также установить наличие гиперкальциемии и гиперфосфатемии, а также и характерный канальцево-интерстициальный синдром. В далеко зашедших случаях диагностическое значение имеет и рентгенография. Обызвествленные почки имеют вид гроздьев. В ряде случаев весьма затруднительным бывает отграничение лекарственного нефрокальциноза от кальциноза почек при гиперпаратиреоидизме, в особенности когда последний сочетается с язвенной болезнью.

Течение и исход лекарственного нефрокальциноза зависят от своевременного прекращения вредно действующего лечения. В течение первых 2—3 месяцев болезненное состояние вполне обратимо, но при массовых отложениях и фиброзе почечной ткани оно уже становится необратимым и заканчивается хронической почечной недостаточностью.

Лечение лекарственного нефролитиаза требует, в первую очередь, прекращения лечения щелочными средствами и ограничения потребления продуктов, богатых кальцием — молока и молочных продуктов. Диета и режим больных назначаются в зависимости от характера и степени поражений почек.

Возможность развития лекарственного нефролитиаза требует некоторого внимания при лечении язвенной болезни большими дозами щелочных смесей, в частности веществами, содержащими большие количества карбоната кальция. Если необходимо проведение такого лечения, то при этом следует внимательно наблюдать за почечной функцией и за колебаниями уровня кальция и фосфора в крови и моче. По мнению некоторых авторов, с одновременным введением солей магния, в частности окиси магния, заметно понижается опасность развития лекарственного нефрокальциноза.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

Лекарственный литиогенез

В ряде случаев продолжительное применение лекарств может привести к отложению конкрементов в почечной лоханке и мочевых путях. Этот литиогенез имеет различные *механизмы* развития. Сравнительно легче всего объяснить механизм отложения конкрементов, состоящих из самого лекарственного средства или тех или иных из его метаболитов, которые вследствие своей высокой концентрации или изменений физико-

химических параметров мочи могут выкристаллизоваться в мочевых путях. Таковы, например, сульфаниламидные конкременты, часто наблюдаемые при применении *старых сульфаниламидных препаратов* и почти невстречающиеся уже после введения депосульфаниламидов, легко растворимых сульфаниламидов. У некоторых больных анальгетической нефропатией можно наблюдать *фенацетиновые конкременты*.

При введении больших количеств *кальциевых солей* — лечение язвенной болезни большими дозами карбоната кальция, массированное лечение туберкулеза кальцием, в том числе и кальцевой солью ПАСК и пр. — большие количества кальция выводятся с мочой и могут преципитировать в виде комплексов, наиболее часто кальциево-оксалатных. Особый интерес представляет обусловленная медикаментозным лечением гиперкальциурия с вероятным отложением конкрементов, которая может наступить при лечении большими дозами вит. D, АТ-10, паратгормоном и пр. В таких случаях имеет значение как повышенное всасывание кальция из кишечника (в частности при лечении вит. D), так и угнетение всасывания его в канальцах. Хотя и сравнительно редко, содержащие кальций конкременты можно обнаружить и при продолжительном лечении ацетозоламидом (дегидратин, диамокс, фонурит, ренамид и др.). По мнению Persky и сотр., угнетение растворимости солей кальция в моче в этих случаях обусловлено сниженной концентрацией цитратных ионов.

При лечении подагры *урикозурийными средствами* (бенемид и др.) ввиду массового выделения мочевой кислоты, может развиться уратный литиаз; его нередко наблюдают и при лечении лейкозов *цитолитиками*. Описаны случаи с нахождением ксантиновых конкрементов при лечении алопуринолом (цилурином) — ингибитором ксантиноксидазы (9).

Возникновению лекарственного литиаза благоприятствует ряд моментов, обусловливающих нарушения физико-химических параметров мочи и ее свободного оттока. Значение имеют изменения в pH мочи, в частности, алкалоз, потенцирующий отложения комплексных кальциево-фосфорных и карбонатных конкрементов, а также режим питания, в частности, потребление больших количеств кальциево- и оксалофорных продуктов — молоко и молочные продукты, овощи — листья, некоторые фрукты и пр. Важным патогенетическим моментом в ряде случаев лекарственного литогенеза являются инфекции мочевых путей. Наряду с изменениями pH мочи, наблюдаемыми при инфекциях, вызванных бактериями, разлагающими мочевину (Proteus, Pseudomonas и микрококки), значение имеет и часто встречающаяся гиперкальциурия, обусловленная блокадой всасывания кальция в канальцах, нарушение в выделении протективных веществ и пр. Не исключена и возможность того, что бактерийные тела и другие продукты воспаления могут послужить основой, скелетом для образования конкремента.

У многих больных лекарственный литиогенез обусловливается *продолжительным соблюдением постельного режима*. Известно, что через несколько дней залеживания наступает декальцификация костей и гиперкальциурия, приблизительно на четвертой неделе достигающая максимальных величин, которые задерживаются надолго (67). Декальцифи-

кация усиливается при одновременном лечении кортикостероидами. Продолжительное залеживание приводит также к задержке мочи, изменениям pH мочи, повышает предрасположение к инфекциям — факторы, благоприятствующие литиогенезу.

Лекарственный нефролитиаз, чаще всего *микролитиаз* с отложением конкрементов в канальцах и почечной лоханке, а в частности, при кальциевом литиазе наблюдается более или менее выраженный нефрокальциноз. Для сульфаниламидного литиаза характерны массовая закупорка почечных канальцев и развитие внутреннего нефрогидроза.

Клинически лекарственный уролитиаз в значительном числе случаев может остаться невыраженным. При микролитиазе наблюдаются частые дизурические нарушения, в том числе и механическая анурия. Клинические симптомы лекарственного нефролитиаза большей частью те же, что и при спонтанном калькулезе. Большую роль в клинических проявлениях, течении и исходе лекарственного литиаза играет инфекция; как и при спонтанном литиазе, она довольно часта. Добавление инфекции чувствительно ухудшает состояние больных и ускоряет наступление почечной недостаточности. В ряде случаев последняя может быть обусловленной и основным заболеванием, например, при подагре, или вовлечением в патологический процесс паренхимы, как часто бывает при выкристаллизации сульфаниламидов.

Правильный *диагноз* лекарственного литиаза при наличии сведений о принимавшихся медикаментах, которые приводят к образованию конкрементов в мочевых путях, не составляет труда. При сульфаниламидном литиазе в осадке мочи часто можно обнаружить характерные кристаллы — в виде розеток, наконечников стрел и пр. При лечении цитостатиками и урикозурийными средствами в осадке находят множество кристаллов мочевой кислоты.

В ряде случаев ценные сведения как о наличии конкрементов, так и о состоянии почек и мочевых путей — проходимость, уростаз, аномалии и пр. — дает рентгенологическое исследование, в частности, инфузионная урография и изотопные методы. Большое значение имеет изучение функции почек.

Самым ранним признаком нарушения этой функции является н а р у ш е н и е   в   к о н ц е н т р а ц и и   м о ч и. Отклонения в депурационной способности почек обычно развиваются позже или при дополнительном развитии инфекции. Ценные данные о функции почек дает и изотопное исследование, в частности, гамма-ренография; последняя часто указывает на отклонения в экскреторной функции, неуловимые иными методами исследования.

Лечение лекарственного литиаза предполагает, в первую очередь, прекращение приема вреднодействующего лекарственного средства и, по мере возможности, устранение других вредных моментов — ошибок диеты, продолжительный постельный режим и пр. При наличии уратного и сульфаниламидного литиаза советуют в зависимости от состояния почечных функций применять большие количества — более 1500 мл в сутки — слабо щелочных жидкостей. Подщелачивания мочи можно добиться и медикаментозными средствами — уралит U, пиперазин, натриево-литиевые соли и пр., причем следует регулярно следить за pH. Необходимы и соответствующие ограничения в диете. Трудности возни-

кают при лечении кальциевого и комплексно-кальциевого литиаза. При щелочной моче приходится ее подкислять — кислые минеральные воды (Михалково), микстура с фосфорной кислотой и пр., ограничение кальция и оксалофорных продуктов питания и пр.

Особое внимание следует уделять инфекции. Чаще всего в таких случаях находят дву- и тримикробную ассоциацию — E. coli, Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa, микрококки, энтерококки и др., — что чувствительно затрудняет лечение. Выбор лечебного средства зависит не только от чувствительности возбудителя, но и от состояния почек. В качестве лекарства выбора рекомендуют некоторые химиотерапевтические средства — орафуран (фурадантин, нитрофурантоин), нелидикс (неграм), а также хлорамфеникол, бинотал (ампицилин); в особо упорных случаях — герамицин (гентамицин). При уратном диатезе можно использовать и некоторые депо- и полудепосульфаниламидные препараты: байрена (дулана), депосульфаниламиды (мадрибон, ледеркин и др.) и др., а также и упоминавшиеся антибиотики. Лечение следует проводить курсами по 10—15 дней с перерывами на 20—25 дней, непрерывно контролируя мочу и функцию почек.

При развитии механической анурии вследствие закупорки делают катетеризацию мочеточников и промывание почечных лоханок. Если при исследовании обнаружат аномалии мочевых путей, требуется, по мере возможности, их удаление. Оперативное лечение лекарственного литиаза предпринимают лишь после тщательного обсуждения и оценки состояния больного и его почечных функций.

В качестве *профилактики* рекомендуют при лечении литогенными медикаментами назначать более значительные количества жидкостей — в зависимости от случая щелочных или нейтральных. Wernly и сотр. (165) рекомендуют не допускать, чтобы удельный вес мочи поднялся выше 1010. Необходимо соответствующее изменение в рационе, а также, по мере возможности, не допускать, чтобы больные слишком залеживались, и пр.

Ретроперитонеальный фиброз (Болезнь Ormond)

Заболевание известно еще как периуретерный фиброз, периренальный фасцит, пластический облитерирующий периуретерит, хронический ретроперитонит, ретроперитонеальный васкулит и пр. Известно оно давно (Albaran — 1905; Bachrach — 1918), однако подробное описание дал Ormond (1948), именем которого и названо заболевание. По данным Graham, до 1968 г. было опубликовано 150 случаев; на наш взгляд, в настоящее время число случаев по меньшей мере удвоилось. В Болгарии также имеется сообщение об одном случае болезни Ormond. Мы наблюдали трех больных: у двух из них болезнь была доказана на вскрытии. В советской медицинской литературе уже неоднократно ставился вопрос о ретроперитонеальном фиброзе.

Интерес к ретроперитонеальному фиброзу возрос после того, как в 1964 г. Graham (63) и в 1965 г. Utz (168) сообщили первый о двух, а второй — о трех случаях заболевания, развившегося после продолжительного употребления метисергида (дезерил, сансерт, девер-

нил)[1]. По мнению Ormond (110), болезненные состояния, подобные ретроперитонеальному фиброзу, можно наблюдать и после приема других *эрготаминовых препаратов, гидралазиновых препаратов* и пр.

По мнению Graham, известных до 1968 г. случаев ретроперитонеального фиброза вследствие применения метисергита было 55 при среднем возрасте больных — 49 лет; это чаще женщины (3:2) в отличие от идеопатической формы, наблюдающейся у мужчин (3:1).

Этиология ретроперитонеального фиброза не уточнена. По-видимому, такое заболевание может развиться под влиянием ряда вредно действующих моментов. Существуют предположения о хронических инфекциях, в частности, Histoplasma capsulatum, хронических интоксикациях, механических раздражениях, травмах и пр. Особый интерес вызывает возможная этиологическая роль метисергида и других медикаментов. Попытка Utz придать универсальное этиологическое значение этим лекарственным средствам едва ли основателна: ретроперитонеальный фиброз был известен задолго до того, как ввели в лечебную практику метисергид. Результаты опытного воспроизведения заболевания у животных путем продолжительного введения препаратов лизергиновой кислоты оказались неоднозначными.

Расходятся мнения и в отношении *пато- и морфогенеза и первичной локализации* патологического процесса при ретроперитонеальном фиброзе. Большинство авторов считает, что первичным является фиброз фасции Герота и ретроперитонеальных структур с последующим распространением процесса и сужением мочеточников и почечных сосудов, а в некоторых случаях и нижней полой вены. Другие, напротив, считают, что ведущим является первичное поражение сосудов — своеобразный васкулит, напоминающий васкулит при беспульсовой болезни, с последующим прогрессирующим стенозом. По мнению Knox и др., ретроперитонеальный фиброз является местным аллергическим проявлением неустановленного происхождения. Исходя из близости в отношении морфологии изменений между ретроперитонеальным фиброзом и зобом Хашимото, de Gennes и сотр. (49) говорят об автоиммунном генезисе заболевания.

В ряде случаев ретроперитонеальный фиброз сочетается с прогрессирующим фиброзом также других органов — средостения, желчных путей, тонкого кишечника, перикарда, поджелудочной железы и пр., со склонностью к келоидам, контрактурам Дюпюитрена, что доказывает генерализованный характер заболевания или по меньшей мере склонность больного к прогрессирующему фиброзу — так наз. фиброзный диатез Людвига. По мнению Que (76), по ряду своих морфологических и клинических показателей ретроперитонеальный фиброз следует включить в круг коллагенозных болезней.

Патоморфологическая картина ретроперитонеального фиброза особенно хорошо изучена за последние годы. Примерно у 30% больных сначала патологический процесс может быть односторонним. В хорошо выраженных случаях макроскопически обнаруживают обширное образование из фиброзной ткани, охватывающее забрюшинное пространство,

---

[1] Полусинтетическое производное спорыньи, химически близкое к лизергиновой кислоте, мощный антагонист серотонина, широко применяемый при лечении мигрени, а в последнее время и при демпинг-синдроме после резекции желудка.

включая — но не инфильтрируя! — мочеточники, почки, нижнюю полую вену, нервные стволы и сплетения. Консистенция и структура этой пленки бывают различны, в зависимости от стадии болезни. В ранних стадиях преобладают отек и массивные лимфо- и плазмоцитарные инфильтраты. В последних стадиях ретроперитонеальное образование становится настолько плотным, с обширными склерозными изменениями и скудными инфильтрациями, что местами приобретает «каменную» плотность; встречаются и островки своеобразной бесклеточной массы, переплетенные толстыми грубыми коллагеновыми волокнами.

Размер почек меньше, они сморщены, с признаками хронического уростаза — расширенные лоханки, сплющенные пирамиды и истонченный мозговой слой. Гистоморфологически наблюдается склероз интерстиция, атрофия канальцев, множество тубулогидрозов, гиалиноз значительного число клубочков. При добавочной инфекции получается морфологическая картина, напоминающая пиелонефритную сморщенную почку. Мочеточники в различной степени сужены, стенки их гипертрофированы.

Почти всегда при ретроперитонеальном фиброзе отмечаются и изменения мелких кровеносных сосудов — артерий и вен. В их стенках обнаруживают массивные инфильтрации с лимфатическими и плазматическими клетками, эозинофилами, разрастанием интимы и закупоркой просвета. Более чем у 30% больных находили фиброзные изменения и в ряде других органов. Пато- и гистологически они тождественны изменениям в забрюшинном пространстве.

Клинические симптомы при ретроперитонеальном фиброзе многолики и переменчивы. Они обусловлены локализацией и степенью выраженности болезненных изменений. Начальные признаки — это чаще всего неопределенное напряжение и боль в нижней части поясницы, отдающейся к бедрам и, нередко, к яичкам. При поражении кровеносных сосудов развиваются также нарушения кровоснабжения - онемение конечностей, преходящие отеки, перемежающаяся хромота; при поражении нижней полой вены могут развиться массивные отеки нижних конечностей и живота, резко отграниченные в месте закупорки, так наз. синдром нижней полой вены. При поражении нервных сплетений уже весьма рано наблюдаются нарушения чувствительности — онемение, мурашки, чувство холода и пр. При односторонней локализации болезненного процесса эти нарушения отмечаются с одной стороны.

Проявления со стороны почек при ретроперитонеальном фиброзе появляются довольно поздно, и они не особенно характерны. Чаще и раньше всего отмечается олигурия в сочетании с болезненностью при мочеиспускании и потугами. С течением времени развиваются признаки прогрессирующей почечной недостаточности преимущественно канальцево-интерстициального типа: гипо- и изостенурия, незначительная протеинурия, анемия, гиперазотемия и пр.

Поражения со стороны общего состояния больных ретроперитонеальным фиброзом отмечаются рано. Больные жалуются на общую слабость, быструю утомляемость, отсутствие аппетита, по-разному выраженные нарушения стенозного типа со стороны кишечника, запор, газы и пр. Нередко наблюдаются субфебрильные температуры. Гипертония редко обнаруживается в начале заболевания, но с развитием почечной

недостаточности она всегда налицо. При односторонней локализации патологического процесса и сужении почечной артерии может развиться гипертония злокачественного типа.

Объективная находка при ретроперитонеальном фиброзе зависит от стадии заболевания. В начале, несмотря на многочисленные жалобы больного, она совсем скудна. У худых больных иногда можно нащупать болезненное уплотнение глубоко в животе на уровне позвонков L^{4-5}. При распространении процесса на кровеносные стволы и нервные сплетения обнаруживают нарушения кровоснабжения и пульса, варикоцеле, изменения чувствительности и пр. В стадии развития хронической почечной недостаточности находка та же, что в подобных состояниях иного происхождения.

При *лабораторном исследовании* больных ретроперитонеальным фиброзом рано обнаруживают различной степени анемию, ускорение РОЭ, умеренный лейкоцитоз, повышение величин γ-глобулинов. Находка в моче надолго сохраняется отрицательной. Наконец обнаруживают гипостенурию, незначительную протеинурию и скудный осадок. С развитием почечной недостаточности наблюдаются свойственные канальцево-интерстициальной недостаточности повышение уровня мочевины и остаточного азота, повышенные величины ксантопротеиновых тел и пр.; содержание креатинина и мочевой кислоты увеличивается сравнительно поздно.

Характерные и ценные данные о ретроперитонеальном фиброзе может дать рентгенологическое исследование. Наиболее ранние изменения отмечают в отношении мочеточников. При урографии местами они кажутся суженными или расширенными и извитыми и, что особенно важно, положение их по отношению к позвоночнику изменяется: они удаляются от него или, чаще, приближаются к нему. По еще невыясненным причинам, ближе к позвоночнику бывает обычно левый мочеточник (рис. 33). При попытке ретроградной пиелографии, несмотря на видимые сужения, катетер проникает сравнительно легко. Параллельно с изменениями в проводимости мочеточников отмечаются и различные по степени расширения почечных лоханок.

Очень рано наблюдаются изменения и при реновазографии, соотв. кавографии. Обнаруживаются множественные сужения кровеносных сосудов в почках и вне их, развивается коллатеральное кровообращение. В последнее время сообщают о характерной и ранней находке при лимфографии ретроперитонеального пространства. Все еще имеется мало сведений о результатах гамма-нефрографических исследований при ретроперитонеальном фиброзе. На наш взгляд, этот метод дал бы уже рано ценные сведения о затрудненном выделении мочи и последующем подавлении секреторной функции почки. Особенно эффективным должен быть этот метод при одностороннем болезненном процессе. Решающее диагностическое значение имеет пробная люмботомия с гистоморфологическим исследованием препарата ретроперитонеальной ткани.

Клинические проявления ретроперитонеального фиброза заметно ухудшаются, если к патологическому процессу присоединится и *инфекция*, или же если будут охвачены и другие ткани и органы. Хронический уростаз создает благоприятные условия для развития восходящих инфекций. При развитии последних они очень рано и тяжело поражают

паренхиму, быстро приводя к почечной недостаточности. В таких случаях и клинические симптомы, и лабораторная находка соответственно меняются: озноб, дизурические нарушения, массовая лейкозурия и бактериурия, данные о быстро прогрессирующей почечной недостаточности.

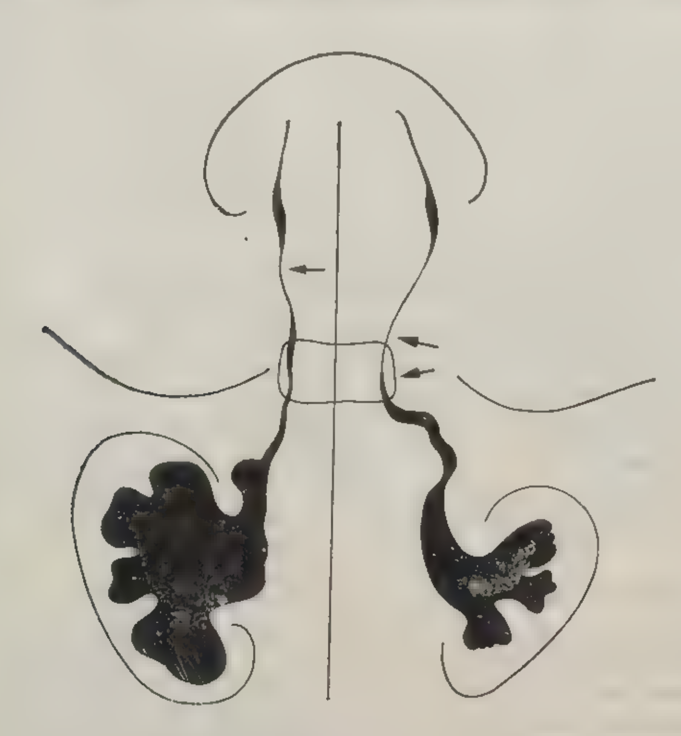


Рис. 33. Рентгенологическая схема ретроперитонеального фиброза — суженный и смещенный медиально правый мочеточник и смещенный латерально левый мочеточник (по Saxton и др.).

Уникальные клинические синдромы наблюдаются в тех случаях, когда в болезненный процесс включаются и другие органы — так наз. *«мультифокальный фиброз»* (26). Сравнительно чаще всего процесс охватывает структуры средостения с развитием характерного медиастинального синдрома — одышка, одутловатость и цианоз лица и рук, вздувание шейных и верхнегрудных вен; при рентгенологическом исследовании отмечаются различные по степени увеличения и уплотнения средостения. При поражении *кишечника* — чаще толстого — развиваются проявления различного по степени стеноза: метеоризм, преходящие боли, рвота, запор до полной закупорки. Описаны случаи стенозирующего *холангита* и *холедохита, констриктивного перикардита, эндокардиального фиброза* с поражением главным образом аортальных клапанов, тяжелого *плевро-пульмонального склероза, сужения венечных сосудов с ангинозными проявлениями* (54), *зоба Хашимото, синдрома Такаясу, псевдоопухолей глазницы* и пр.

Правильная постановка *диагноза* мультифокального склероза, если известно о наличии ретроперитонеального фиброза у данного больного, сравнительно несложная. Наряду с характерными клиническими проявлениями значение имеет и тщательное рентгенологическое исследование.

Течение ретроперитонеального фиброза в принципе хронически прогрессирующее с неустановимым ходом; через 3—4 года после выявления заболевания обычно оно заканчивается необратимой хронической почечной недостаточностью. По мнению Graham (53), если заболевание обусловлено применением метисергида или других медикаментов, прекращение их приема на ранних этапах приводит к обратному развитию патологических изменений. Однако сообщают и о случаях, в которых, несмотря на прекращение приема метисергида, ретроперитонеальный фиброз приводил к уремии (137). Неблагоприятно на течении и исходе болезни отражаются инфекции и параллельное поражение других органов.

Лечение ретроперитонеального фиброза все еще является неразрешенным вопросом. В тех случаях, когда имеются подозрения на медикаментозное происхождение, необходимо немедленно прекратить прием соответствующего лекарства. Рекомендуется ликвидация возможных хронических инфекций, в частности, в пищеварительной и мочеполовой системах. Лечение антибиотиками эффекта не дает. По данным Graham и др., раннее лечение большими дозами кортикостероидов может прекратить развитие процесса; существуют единичные сообщения о хороших результатах лечения иммуносуппрессивными средствами. В случаях с не особенно далеко зашедшим процессом иногда получают хорошие результаты при глубоком рентгеновском облучении. Однако в таких случаях существует опасность лучевого поражения почек.

В далеко зашедших случаях ретроперитонеального фиброза — при развитом уростазе — прибегают к различным пластическим операциям в зависимости от степени поражения мочеточников и возможностей осуществления операции: уретеролиз, нефростомия с последующей имплантацией мочеточника в кожу, удаление мочеточников и замена их пластмассовыми трубками и пр. К нефрэктомии прибегают лишь в том случае, если процесс главным образом односторонний и при сравнительно ненарушенной функции другой почки. В литературе имеются сообщения о больных ретроперитонеальным фиброзом, проживших немало лет после соответствующего оперативного лечения.

Особенно большое значение имеет раннее обнаружение и подходящее лечение сопутствующих инфекций. При развитии хронической почечной недостаточности, ее лечат согласно установленным методам, в том числе и посредством хронического гемодиализа. В связи с особыми условиями, сложившимися в ретроперитонеальном пространстве, при ретроперитонеальном фиброзе пересадка почки практически неосуществима.

Несмотря на все еще малое число случаев ретроперитонеального фиброза вследствие применения метисергида, в связи с расширенными в последнее время показаниями к его назначению необходимо, прежде чем приступить к лечению, тщательно проверить функции почек и состояние кровеносных сосудов. При подозрениях на поражение почек и сосудистые нарушения, в частности, в отношении венечных сосудов, такого лечения проводить не следует. Во избежание опасности развития ретроперитонеального фиброза при лечении метисергидом рекомендуют регулярно обследовать почки и мочевые пути, прибегая также к периодической урографии и гамманефрографии; при малейшем намеке на нарушения в мочеиспускании со стенозом мочеточников и дистонией и подозрение на гидронефроз лечение следует тотчас прекращать.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ МОЧЕИСПУСКАНИЯ

Нарушения мочеиспускания различного характера и различной степени можно наблюдать при приеме ряда лекарственных средств. Уже упоминалось о частом мочеиспускании с потугами и раздражением, с гематурией или без нее, при лечении сульфаниламидными препаратами, цитостатиками, антикоагулянтами, некоторыми дезинфекционными средствами и пр.

Особенный интерес вызывают лекарственные нарушения опорожнения мочевого пузыря, в частности, так наз. *retentio urinae medicamentosa*. Обусловленная приемом лекарств задержка мочеиспускания наблюдается чаще всего в старческом возрасте и чаще у мужчин. В этих случаях играют роль инволюционные изменения мускулатуры мочевого пузыря и, в частности, m. detrussor vesicae, и дополнительные способствующие мочеиспусканию структуры, в основном брюшные мышцы. Особенно часто лекарственная задержка мочи наблюдается у больные с аденомой предстательной железы. Частые и тяжелые расстройства в опорожнении мочевого пузыря, в частности, у больных простатитом, могут развиться при лечении морфином, скополамином, атропином и красавкой, *ганглиоблокирующими средствами*, *транквилизаторами*, алкалоидами раувольфии, *снотворными средствами*, фенерганом, тестостероном и пр.

Продолжительное лечение эфедрином больных астмой, крапивницей и пр. может в ряде случаев привести к нарушению мочеиспускания характера *ischuria paradoxa*.

Развитие retentio urinae medicamentosa требует немедленного прекращения приема подозреваемых лекарственных средств. В легких случаях достаточно заставить больного двигаться, сделать массаж предстательной железы, опорожнить кишечник; если это не даст результата — следует применить простигмин, дорил и другие холиномиметические средства. К катетеризации необходимо прибегать лишь в случае неуспешного применения других средств.

Ввиду опасности нарушений мочеиспускания вследствие приема некоторых лекарств, в частности, у пожилых и у лиц с заболеваниями предстательной железы, при назначении любого медикамента, который может привести к такому нарушению, следует проверить состояние предстательной железы и мочевого пузыря, ликвидировать запор, посоветовать больному больше двигаться и воздерживаться от половых возбуждений.

КАНДИДАМИКОЗ ПОЧЕК И МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

По данным Seelig (141), почки и мочевые пути сравнительно наиболее часто подвергаются заболеванию кандидамикозом при лечении антибиотиками, сульфаниламидами и гормонами надпочечников. Guze и сотр., изучая мочу 1500 с виду вполне здоровых людей, обнаружили у 50 кандиды, в том числе у 15, получавших антибиотики, а 9 из последних были диабетиками. Vince и др. (156), исследуя каждые 2 недели мочу 60 детей, получавших больше 5 дней антибиотики широкого спектра действия, об-

наружили кандиды у 30. Такие же данные приведены и у Debré, Ballowitz и др.

Истинную *частоту* кандидамикозных заболеваний почек и мочевых путей при лечении антибиотиками установить нелегко. Принято считать, что кандидамикоз развивается чаще у детей и у истощенных взрослых людей. Различные мнения существуют и в отношении кандидиогенетической возможности различных антибиотиков. Сравнительно наиболее высокий процент кандидамикозных инфекций наблюдается при комбинированном лечении пенициллином и стрептомицином; в группе тетрациклинов самым сильным кандидиогенетическим фактором считается хлортетрациклин. Сравнительно реже кандидамикоз наблюдается после самостоятельного лечения сульфаниламидными препаратами и гормонами надпочечников.

Точный *патогенетический механизм кандидамикоза* при лечении антибиотиками и сульфаниламидами еще не выяснен. Предполагают, что наибольшее значение имеет вызванный этими средствами тяжелый дисбактериоз в мочевых путях с последующим развитием патогенных грибков (55). Несомненно, играет роль и подавление иммуногенеза и нормальной реактивности организма как основным заболеванием, так и некоторыми антибиотиками и сульфаниламидами. Непосредственное потенцирующее действие ряда антибиотиков на рост кандид, о котором говорят Horey и др., не подтвердилось. Специально в отношении кандидиогенетического действия гормонов надпочечников, по-видимому, не без значения торможение процессов иммуногенеза и возможное потенцирование роста и вирулентности самих грибков.

Инфицирование почек и мочевых путей кандидами может произойти гематогенными путем — при кандидасепсисе, метастатически — из других органов, или восходящим путем — при кандидамикозе нижних мочевых путей. Обычно отмечаются поражения одной почки, часто совместно с мочеточником и мочевым пузырем; в патологический процесс почти всегда вовлекаются и окружающие ткани. Предрасполагающими моментами, наряду с приемом антибиотиков, являются тяжелые изнуряющие заболевания — сахарный диабет, злокачественные опухоли, а также и препятствия на пути правильного оттока мочи.

Патоморфологическая картина почечного кандидамикоза бывает различной в зависимости от пути и степени инфекции и стадии и формы болезни. При массивной гематогенной инфекции почки можно наблюдать густое обсеменение единообразными бугорками, неотличимыми от туберкулезных, — так наз. милиарный кандидамикоз. При пиелогенном заражении наиболее тяжелые изменения обнаруживают на слизистой почечной лоханки и прилежащей части мозгового слоя почки. Часто в затяжных случаях находят абсцессы, каверны, пара- и перинефриты. Описаны случаи кандидамикоза почек дискретной интерстициальной локализации, неотличимого от банального пиелонефрита (152).

Клинические проявления почечного кандидамикоза обусловливаются формой, степенью распространения и локализацией патологического процесса. Не без значения и природа основного заболевания, и возможное поражение кандидамикозом и других органов. Милиарный кандидамикоз проявляется тяжелым общим состоянием, септическими температурами, болями в пояснице и различными по степени гематуриями. Пие-

лонефритные формы почечного кандидамикоза протекают в виде острого или хронического пиелонефрита с болями в пояснице, повышением температуры и различной тяжести нарушениями мочеиспускания — частое мочеиспускание, жжение, потуги.

Лабораторная находка бывает различной. В острых и тяжелых случаях нередко наблюдается олигурия с кроваво-гнойной мочой. Постоянно встречаются различные по степени эритро- и пиурии с незначительным количеством белка и единичными цилиндрами. При хронической пиелонефритной форме находка не отличается от таковой при хроническом пиелонефрите. Характерным и диагностически важным является обнаружение в моче возбудителей заболевания. Однако не всегда наличие в моче кандид указывает на специфическое инфицирование почки и мочевых путей. По мнению некоторых авторов, кандиды можно обнаружить в 8% всех анализов мочи без наличия заболевания; особенно часто такая находка отмечается во время беременности.

При кандидамикозе мочевого пузыря путем цитоскопического исследования обнаруживают на слизистой характерные блестящие белые пятна с гиперемированным окружением, слабо кровоточащие при прикосновении к ним. Урографическая находка зависит от формы и степени поражения почечной лоханки; большей частью ее трудно отличить от поражения почечной лоханки при хроническом пиелонефрите или туберкулезе почки.

Течение и исход почечного кандидамикоза в различных случаях различны. Они зависят не только от характера и выраженности специфического поражения почки, но, в значительной мере, и от основного заболевания. В принципе развитие кандидамикоза чувствительно ухудшает течение и исход любого заболевания. Острый милиарный кандидамикоз почки может привести к острой почечной недостаточности со всеми ее последствиями. Остальные формы кандидамикоза почки при соответствующем лечении излечимы, но после них остаются в той или иной мере выраженные функциональные и структурные поражения органа. Нередко заболевание принимает хронический прогрессирующий характер, подобно туберкулезу или хроническому пиелонефриту, и с течением времени после периодов улучшения и ухудшения заканчивается хронической почечной недостаточностью.

Диагноз почечного кандидамикоза — тяжелая и ответственная задача. Развитие симптомов со стороны почек и мочевых путей с соответствующей лабораторной находкой во время лечения антибиотиками должно направить мысль на возможность возникновения кандидамикоза мочевых путей. Диагноз подкрепляется обнаружением в моче возбудителей, причем принимаются в расчет указанные выше соображения, и результатами цистоскопии и урографии.

Лечение почечного кандидамикоза такое же, как лечение кандидамикоза вообще. В первую очередь, нужно прекратить прием приведших к заболеванию антибиотиков и лекарственных комбинаций. Во всех случаях доказанного или подозреваемого кандидамикоза нужно попытаться применить лечение противогрибковыми антибиотиками: нистатином, кандидоцидином и пр. Нистатин назначают по 6—8 драже в сутки в течение 7—10 дней, лучше всего в сочетании с витаминами группы В. В случае надобности и по мере возможности — кандидамикоз почечной лоханки,

мочевых путей — хорошо применить местно 1%-ный раствор нистатина в физиологическом растворе.

Профилактика в развитии инфекции кандидами сводится к разумному ограничению применения микогенных антибиотиков. Если прием этих антибиотиков необходим, то каждые 2—3 дня нужно делать анализ секрета в полости рта, мокроты, мочи и кала на кандид, а при обнаружении патогенных штаммов лечение антибиотиками прекратить и заменить лечением нистатином.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Гольдберг, Л. Е.* Антибиотики, 1964, 12, 1053. — 2. *Пытель А. Я. и др. Клин. мед.*, 1964, 11, 86. — 3. *Рудой, А. М.* Антибиотики, 1966, 2, 184. — 4 *Харитонова, Л. М. Вестн. АМН СССР*, 21 1966, 7, 75. — 5. *Allen, A. C.* The Kidney. New York, 1962, II ed. — 6. *Angervall, L. et al. Lancet*, 1, 1969, 305. — 7. *Apicello, M. A. et al. Amer. J. Med. Sci.*, 251, 1966, 266. — 8. *Ballowitz, L. et al. Monatschr. Kinderhk.*, 102, 1964, 336. — 9. *Band, P. R. et al. New Engl. J. Med.*, 283, 1970, 354. — 10. *Baumgartner, W. Dtsch. Med. Wschr.* 92, 1967, 1057. — 11. *Becker, C. G. et al. Arch. Intern. Med.*, 110, 1962, 178. — 12. *Beitz, K. F. et al. Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 115, 1964, 930. — 13. *Bengston, K. et al.* In: E. H. Kass (Ed)Progress in Pyelonephritis, Philadelphia, F. A. Davis, 1965. — 14. *Bengston, K.* Proc. 3rd Intern. Congress Nephrol., 1967, 2, 231. — 15. *Bengtsson, U. et al. Scand. J. Urol. Nephrol.*, 2, 1968, 145. — 16. *Bentz, G. Arch. Intern. Med.*, 155, 1970, 1959. — 17. *Bergstrand, H. Acta Med. Scand.*, suppl., 196, 1947. — 18. *Bloch-Michell H. et al. Présse Méd.*, 74, 1966, 2671. — 19. *Bluemle, L. W. et al. J. Clin. Invest.*, 47, 1968, 2507. — 20. *Bouisson, H. A. et al. J. Urol. Nephrol.*, 71, 1965, 294.

21. *Brown, A. K. et al. Lancet*, 2, 1964, 121. — 22. *Büch, A. Arch. Exp. Path. Pharmac.*, 253, 1966, 29. — 23. *Busch, H. et al. Biochem. Pharmac.*, 16, 1967, 2247. — 24. *Burry, A. F. et al. Quart. J. Med.*, 35, 1966, 69. — 25. *Butler, W. T. et al. J. Pharmacol., Exp. Ther.*, 143, 1964, 47. — 26. *Carton, R. W. et al. Ann. Intern. Med.*, 70, 1969, 81. — 27. *Castell, D. O. et al. J. Amer. Med. Assoc.*, 193, 1965, 237. — 28. *Clausen, E. Lancet*, 2, 1964, 123. — 29. *Clausen, E.* Renal Dmage following Long Term Administration of Phenacetin and Acetylsalicylic Acid. Copenhagen., Munksgaard, 1967. — 30. *Cox, C. E. Med. Clin. North Amer.*, 54, 1970, 1305. — 31. *Curdy, D. K. et al. Clin.* Res., 12, 1964, 471. — 32. *Czernus, I. et al. Tubercule*, 20, 1967, 123. — 33. *Dacie, I. V. Proc. Roy. Soc. Med.*, 55, 1967, 28. — 34. *David, H.* Elektronenmikroskopische Organpathologie. Berlin, VEB Volk und Gesundheit, 1967. — 35. *Debré, R. Ann. Pediat.*, 184, 1963, 129. — 36. *Dieckhoff, J. et al. Dtsch. Gesundheiswesen*, 23, 1968, 721. — 37. *Douglas, J. B. et. al. Amer. J. Med.*, 46, 1969, 154. — 38. Dübach, *U. et al. Experientia*, 25, 1963, 959. — 39. *Dūbach, U. C. et al. Schw. Med. Wschr.*, 97, 1967, 1314. — 40. *Dübach, U. C. et al. Klin. Wschr.*, 47, 1969, 1286.

41. *Edwards, J. S. et al. Amer. J. Path.*, 38, 1961, 437. — 42. *Edwards, O. M. et al. Brit. Med. J.*, 1, 1970, 26. — 43. *Fabre, J.* Etude anatomo-clinique des pyélonéphrites et néphrites interstitielles. Bern, 1964. — 44. *Falco, F. G. et al. J. Infect. Dis.*, 119, 1969, 406. — 45. *Fellers, F. et al. JAMA.*, 186, 1963, 610. — 46. *Fischer. H. R. Helv. Med. Acta*, 33, 1966, 49. — 47. *Florey, G. et al. J. Infect. Dis.*, 85, 1959, 268. — 48. *Gault, M. H. et al. Ann. Intern. Med.*, 68, 1968, 906. — 49. *Gennes, C. G. et al. Lyon Med.*, 203, 1960, 279. — 50. *Gilman, A.* In: E. H. Kass (Ed.) Progress in Pyelonephritis, Philadelphia, F. A. Davis, 1965. — 51. *Gloor F. Schweir Med. Wschr.*, 92, 1962, 61. — 52. *Gloor, H. Urol. Intern.*, 4, 1963, 193. — 53. *Graham, J. R. New Engl. J. Med.*, 270, 1964, 67. — 54. *Graham, J. R. et al. New Engl. J. Med.*, 274, 1966, 359. — 55. *Granits-Turner, J. Mykosen*, 3, 1960, 1. — 56. *Greenberg, P. A. et al. Clin. Res.*, 14, 1966, 58. — 57. *Grimlund, K. Acta Med. Scand.*, 174, 1963, 405. — 58. *Gross, J. M. Ann. Intern. Med.*, 58, 1963, 523. — 59. *Gsell, O. et al. Dtsch. Med. Wschr.*, 93, 1968, 101. — 60. *Guze, L. B. et al. Biol. Med.*, 30, 1958, 292.

61. *Hungstmann, H. Münch. Med Wschr.*, 108, 1966, 1489. — 62. *Hardmeier, Th. Schweiz Med. Wschr.*, 94, 1964, 1670. — 63. *Harlsberger, B. et al. Schweiz. Med. Wschr.*, 88, 1958, 920. — 64. *Harvald, B. Nord. Med.*, 67, 1962, 274. — 65. *Harvald, B. et al. Lancet*, 1, 1960, 303. — 66. *Harvald, B. Amer. J. Med.*, 35, 1963, 481. — 67. *Heanly, R. P. Amer. J. Med.*, 33, 1962, 188. — 68. *Heggelin, R. Schw. Med. Wschr.*, 94, 1964, 675. — 69. *Heinz, R. Dtsch. Med. Wschr.*, 81, 1959, 625. — 70. *Heintz, R.* In: Erkrankungen durch Arzneimitteln. Stuttgart, G. Thieme, 1967. — 71. *Hermans, P. E. et. al.* Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1965. — 72. *Hewitt, W. C. et al.* Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1961. — 73. *Hutlengreen, N. et al. Acta Chir. Scand.*, 130, 1965, 130. — 74. *Huriet, C. Presse Med.*, 76, 1968, 184. — 75. *Iovine, G. et al. Arch. Intern. Med.*, 112, 1963, 833. — 76. *Que, Q. S. Amer. J. Med.*, 36, 1962, 320. — 77. *Kass, E. H.* In: H. E. Kass (Ed.). Progress in Pyelonephritis, Philadelphia, F. A. Davis, 1965.— 78. *Kay, R. G. Brit. J. Urol.*, 35, 1963, 284. - 79. *Kincaid-Smith, P. Lancet*, 1, 1967, 859. — 80. *Kincaid-Smith, P. et al. Ann. Intern. Med.*, 68, 1968, 949.

81. *Kincaid-Smith, P. et al. Med. J. Austral.*, 2, 1969, 1131. — 82. *Kirby, W. M. M. et al. JAMA*, 177, 1961, 854. — 83. *Klima, H. A. et al. Mschr. Kinderheil.*, 114, 1966, 38. — 84. *Krecke, H. J.* In: Akuten Nierenversagen. Stuttgart, G. Thieme, 1962. — 85. *Kuntz, E. Klin. Wschr.*, 40, 1962, 830. — 86. *Kütscher, A. H. J. Allergy*, 25, 1964, 135. — 87. *Lawson, A. A. et al. Ann. Rheum. Dis.*, 25, 1966, 441. — 88. *Lee, J. C. et al. Arthrit. and Rheumat.*, 8, 1965, 1. — 89. *Lehr, D. Ann. New. York Acad. Sci.*, 69, 1957, 1417. — 90. *Lew, A. T. et al. Arch. Intern. Med.*, 118, 1966, 113. — 91. *Lindholm, T. Acta Med. Scand.*, 167, 1960, 5. — 92. *Lindvall, A. Acta Radiol.*, suppl., 192, 1960. — 93. *Linneweh, R.* Urolithiasis. B: Handbuch der Kinderheilkunde, Bd 7. Springer Verl., 1966. — 94. *Mak Kay, N. et al. New Engl. J. Med.*, 1964, 270, 394. — 95. *McMillan, M. E. et al. Medicine*, 44, 1965, 485. — 96. *Mavromatis, F. JAMA*, 193, 1965, 191. — 97. *Messier, B. et al. Amer. J. Path.*, 106, 1960, 247. — 98. *Meyer, J. H. et al. Arch. Intern. Med.*, 92, 1963. — 99. *Meyler, L. et al. Acta Med. Scand.*, 167, 1960, 95. — 100. *Miescher, P. Schw. Med. Wschr.*, 88, 1958, 432.

101. *Miller, A. L. et al. Lancet*, 2, 1970, 1102, — 102. *Moeschlin, S. Schw. Med. Wschr.* 87, 1957, 123. — 103. *Moncrif, A. M. et al. Brit. Med. J.*, 1, 1969, 666. — 104. *Moser, R. A.* Diseases of Medical Progress, II Ed. Springfield, Thomas, 1964. — 105. *Murray, R. N. et al. Brit. Med. J.*, 1, 1971, 479. — 106. *Nitzsche, M. A. et al. Dtsch. Med. Wschr.*, 95, 1970, 927. — 107. *Nordenfelt, C. et al. Acta Med. Scand.*, 170, 1961, 383. — 108. *Oglivie, R. F. et al. Diabetes*, 14, 1965, 595. — 109. *Olafson, O. et al. Acta Med. Scand.*, 179, 1966, 121. — 110. *Ormond, J. K. J. Urol.* (Baltimore), 94, 1965, 385. — 111. *Pachioli. R. Helv. Pediat. Acta*, 25, 1970, 50. — *Panzram, G. et al. Dtsch. Gesundheitsw.*, 1969, 208. — 113. *Patterson, R. M. et al. Arch. Intern. Med.*, 127, 1971, 242. — 114. *Pechersdorfer, A. Ztschr. Urol.*, 9, 1969, 647. — 115. *Pipper, D. W. Gastroenterology*, 52, 1967, 1009. — 116. *Polster, H. Dtsch. Med. Wschr.*, 91, 1966, 647. — 117. *Prescott. L. F.* B: F. Meyler (Ed.) Side Effects of Drugs, III Ed, 1968. - 118. *Prescott, L. F. Lancet*,, 2, 1966, 1143.— 119. *Prescott, L. F.* B: F. Meyler (Ed.) Side Effects of Drugs, III Ed., 1968, 120. *Prescott, L. F. Clin. Pharmac. Ther.*, 10, 1969, 383.

121. *Raab, W. P. Helvet. Med. Acta*, 35, 1969, 240. — 122. *Raab, W. P. Path. Microbiol.*, 36, 1970, 73. — 123. *Rallison, M. L. et al. Pediatrics*, 28, 1961, 908.— 124. *Randoll, R. E. et al. Arch. Intern. Med.*, 107, 1961, 163. — 125. *Ross, P. et al. Med. J. Austral*. 2, 1962, 639. — 126. *Roth, H. et al. Arch. Intern. Med.*, 120, 1967, 433. — 127. *Sunerkin, N. G. J. Urol.*, 38, 1966, 361. — 128. *Sarre, H. et al.* Phenacetinabusus und Nierenschädigung. Stuttgart, G. Thieme, 1958. — 128. *Sarre, H. et al. Dtsch. Med. Wschr*, 89, 1964, 2269. — 130. *Saxton, H. M. et al. Quart. J. Med.*, 38, 1969, 159 — 131. *Schelley, J. H. Clin. Pharmac. Ther.*, 8, 1966, 427. — 132. *Schill, H. et al. Dtsch. Gesundheitsw.*, 1970, 942. — 133. *Schils, M. E. et al. Ann. Intern. Med.*, 58, 1963, 389 - 134. *Schmähl, D. Dtsch. Med. Wschr.*, 92, 1967, 1150. — 135. *Schreiner, G. et al. Amer. J. Med.*, 38, 1965, 409. — 136. *Schreiner, G.* B: Kass (Ed.) Progress in Pyelonephritis, Davis, Philadelphia, 1965. — 137. *Schwartz, Fr. et al. Lancet*, 1, 1966, 956. — 138 *Schutze, E. et al. Science*, 131, 1960, 3403. — 139. *Schnetze, J. C. et al. New. Engl. J. Med.*, 269, 1963, 999. — 140. *Scott, J. T. Lancet*, 1, 1963, 344.

14. *Seelig, M. S. Amer. J. Med.*, 40, 1966, 887. — 142. *Sethe, H. et al. Dtsch. Med. Wschr.*, 89, 1961, 1555. — 143. *Simon, H. B. et al. J. Urol.*, 77, 1957, 557. — 144. *Solisch, P. Zb. Allg. Path. Anat.*, 105, 1964, 379. — 145. *Swanson, A. W.* B: E. H. Kass (Ed.) Progress

Pyelonephritis. Philadelphia, F. A. Davis, 1965. — 146. *Spühler, O. et al. Zschr. Klin Med.*, 151, 1953, 1. — 147. *Staemler, M. et al. Arch. Path. Anat.*, 328, 1956, 481.— 148. *Stewart, G. F. et al. Lancet*, 2, 1964, 1305. — 149. *Staube, W. et al Münch. Med. Wschr.*, 11, 1969, 1. — 150. *Studer, A. B.*: E. H. Kass (Ed.) Progress in Phyelonephritis, F. A. Davis, 1965. — 151. *Takacs, F. J. et al. Ann. Intern. Med.*, 59, 1963, 716. — 152. *Taylor, H. Lancet*, 1, 1962, 1236. — 153. *Tech.* Rep. Ser. World Health Organ. 1967, 366. — 154. *Truss, F. Urologe*, 5, 1966, 18. — 155. *Turek, M. J. Infect. Dis.*, 122, 1970, 33. — 156. *Vince, S. et al. Med. J. Austral*, 46, 1959, 145. — 157. *Wagner, J. et al. Gastroenterology*, 33, 1957, 745. — 158. *Waisbren, A. B. et al. Ann. Intern. Med.* 33, 1966, 1099. — 159. *Walter, A., L. Heilmeyer.* Antibiotica Fibel, III Ed. Stuttgart, Thieme, 1969. — 160. *De Wardener, et al. Brit. Med. J.*, 2, 1970, 131.

161. *De Weck, A. L. et al.* Bull. World Health Organ., 38, 1968, 159. — 162. *Weinstein, L. et al. New Engl. J. Med.*, 263, 1960, 793. — 163. *Weinstein, M. J. et al. Med. Chem.*, 6, 1963, 463. — 164. *Wertlake, P. T. et al. Amer. J. Path.*, 43, 1963, 449. — 165. *WerNly, M. et al. Schweiz. Med. Wschr.*, 87, 1967, 1591. — 166. *Wessel, G. et al. Dtsch. Gesundheitsw*, 21, 1966, 627. — 167. *Wolf, J. et al. Amer J. Med.*, 16, 1954, 741.— 168. *Utz, D. C. et al. JAMA*, 191, 1965, 983.

Дополнительная литература ко II изданию на русском языке

169. Адо, А. Д., Ю. П. Бородин. Клиническое применение антибиотиков, Ленинград, 1966. — 170. Кочнев, О. С. *Клин. мед.*, 1968, 5, 49. — 171. Пытель, А. Я. Руководство по клинической урологии, М., Медицина, 1969. — 172. Пытель, Ю. А., И. И. Золотарев. *Урол. нефрол.*, 1974, 2, 5. — 173. Шульцев, Г. П., Я. П. Цаленчук, И. И. Юдина. *Клин. мед.*, 1971, 10, 143. — 174. Шульцев, Г. П. *Клин. мед.*, 1971, 5, 123. — 175. Черфис, З. М., Н. И. Маталиф, С. Е. Исакбаева и др. *Клин. мед.*, 1971, 5, 123. — 176. Balingall, D. S., A. G. Turpie, *Lancet*, 2, 1967, 835. — 177. Foord, R. D., E. S. Snell. *Praxis*, 55, 1966, 978.— 178. Fulop, M., A. Drapin. *New Engl. J. Med.*, 27, 1965, 986. — 179. Kinoshita, J. B: Reports of the 6th Intern. Congress of Chemotherapy, Tokyo, 1968. — 180. Kuzuku, E. Y. *J. Amer. Med. Assoc.*, 211, 1970, 1162. — 181. Mavromatis, F. *J. Amer. Med. Assoc.*, 193, 1965, 191. — 182. Murphy, F. D., B. F. Kuzma. *Arch. Intern. Med.*, 73, 1964, 433. — 183. Patior, G. *Lille Méd.*, 17, 1972, 670.

ПЕРЕНОСИМОСТЬ И ДОЗИРОВКА ЛЕКАРСТВ ПРИ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Бурное развитие химиотерапии в течение последних 10—15 лет и постоянное введение в клинику новых активно действующих средств со всей остротой поставили проблему о переносимости и дозировке лекарств у больных с почечной недостаточностью. Систематическое изучение в этом направлении было предпринято в 1959 г. Kunin и сотр., которые провели экспериментальные и клинические исследования всех применявшихся в то время антибиотиков (33, 34, 35). Постепенно были накоплены многочисленные клинические наблюдения, которые пролили свет на механизм пониженной лекарственной переносимости и на опасности, связанные с медикаментозным лечением больных почками.

Осложнения при медикаментозном лечении почечной недостаточности могут возникнуть по следующим причинам:

1. Накопление активной лекарственной субстанции или ее метаболитов вследствие ограниченного выделения их почками. Опасность такого накопления тем больше, чем более глубоко зашла почечная недостаточность, чем меньше метаболизируется или инактивируется лекарство в других органах и чем в большей степени или почти исключительно через почки происходит его выведение из организма.

2. Повышенная чувствительность к некоторым лекарствам вне зависимости от их задержки и накопления. Это любопытная особенность, наблюдаемая у больных хронической почечной недостаточностью, которая приводит к понижению порога действия лекарства. Она объясняется фоновыми гуморально-гормональными нарушениями

и особой перестройкой нервной системы, которая становится чувствительной даже к минимальным дозам соответствующего лекарственного средства.

3. Прямое нефротоксическое действие лекарства.

4. К явлениям почечной недостаточности прибавляется и действие лекарства. Характерным примером является сульфат магния, который еще недавно широко применяли в борьбе с отеком мозга при уремии. Применение его вызывает нежелательное при почечной недостаточности увеличение содержания магния и сульфатов в крови.

5. Неадекватная лекарственная коррекция наличных функциональных нарушений. При хронической почечной недостаточности как почки, так и весь организм приспособились к новым функциональным условиям. Стремление во что бы то ни стало привести эти функции к норме может вызвать нежелательные и даже опасные последствия. Характерным примером является лечение сильно действующими гипотензивными средствами. Снижение кровяного давления ниже определенного критического порога может вызвать еще более значительное уменьшение почечного кровотока и клубочковой фильтрации, усиливая таким образом явления почечной недостаточности.

Часто бывает трудно распознать лекарственные осложнения вследствие их сплетения с симптомами почечной недостаточности. В основном они характеризуются проявлениями со стороны пищеварительной и нервной систем. Желудочно-кишечные осложнения — наиболее часто банального типа: отсутствие аппетита, тошнота, рвота, понос. В некоторых случаях наблюдаются и явления пареза кишок с не вполне выраженной картиной непроходимости кишечника. Все эти симптомы также относятся к клинической картине уремии. Из-за отсутствия более специфических признаков трудно установить медикаментозное происхождение этих желудочно-кишечных осложнений.

Более значительное диагностическое значение имеют нервно-психические осложнения, так как иногда они напоминают картину отравления большими дозами соответствующего лекарственного средства. Большей частью нервно-психические проявления переплетаются с симптомами уремии. При более пристальном наблюдении, однако, их распознавание обусловливается некоторыми особенностями: рассеянность и переменчивость явлений со стороны мозга при отсутствии очаговых поражений, отек мозга, повышенное внутричерепное давление и изменения в спинномозговой жидкости, а также и отсутствие связи с водно-минеральными и гемодинамическими расстройствами. Наиболее верным признаком медикаментозного происхождения нервно-психических нарушений является их обратимость: обычно они исчезают через несколько (2—6) дней после прекращения приема соответствующего лекарства.

Ввиду особенностей лекарственной переносимости при почечной недостаточности правила и максимальные дозы фармакопеи теряют свое значение, и этого нельзя не учитывать. Бескритичное следование обычным схемам лечения может привести к тяжелым последствиям, в некоторых случаях роковым для больного. Это дало основание Richet и сотр. (48) предложить составление особой лекарственной токсикологии для больных с висцеральной недостаточностью (почечной, печеночной и пр.).

Для практических целей можно воспользоваться приведенными ниже указаниями в отношении лекарственной переносимости и дозировки при почечной недостаточности.

Антибиотики. Антибиотики пенициллинового ряда обнаруживают слабую склонность к накоплению, поскольку в значительной степени инактивируются в печени. Тем не менее следует избегать больших доз пенициллина — свыше 10 млн ЕД в сутки, так как описаны случаи судорог и комы (41, 48). Благодаря широкому спектру действия и хорошей переносимости полусинтетические пенициллины принадлежат к наиболее часто применяемым антибиотикам в повседневной практике. Ампициллин (пенбритин, бинотал) является одним из удобнейших антибиотиков для лечения почечной недостаточности, поскольку в этих случаях его применение и дозировка не ограничены. Особый интерес вызывает один из последних представителей полусинтетических пенициллинов — карбенициллин (пиопен) в связи с его выраженной активностью против инфекций, причиняемых Pseudomonas,

индолположительными штаммами Proteus и многими представителями группы Aerobacter. В то время как в начале применения считали, что карбенициллин совершенно не токсичен, в последнее время появились сообщения о некоторых побочных явлениях, вызываемых им, таких, как судороги, повышение нервно-мышечной возбудимости и развитие геморрагического диатеза (40, 52). Такие побочные действия наблюдали главным образом у больных с выраженной почечной недостаточностью. При клиренсе креатинина ниже 10 мл/мин полужизнь карбенициллина в сыворотке крови может увеличиться от 30—120 мин. в норме до 12—15 часов (52). При таких обстоятельствах Weisbren и сотр. (58) описали случай геморрагического диатеза с роковым исходом у 32-летней больной уремией. Следовательно, при почечной недостаточности необходимо соответствующее снижение дозировки карбенициллина, причем, если величина креатинового клиренса ниже 10 мл/мин, доза не должна превышать 4 г в сутки (52).

Аминоглюкозидные антибиотики неомицинового ряда — неомицин, стрептомицин, канамицин и гентамицин — полностью выводятся почками посредством клубочковой фильтрации. Вот почему при почечной недостаточности наблюдается значительное накопление этих антибиотиков, причем их концентрация в плазме крови особенно резко повышается при величинах фильтрационного клиренса, не превышающих 30 мл/мин. Так, например, полужизнь стрептомицина у здоровых лиц составляет несколько часов, в то время как у больных с почечной недостаточностью он может доходить до 100 часов (35). В некоторых случаях накопление может наступить очень быстро и привести к токсическим явлениям со стороны почек, слуха и ц. н. с. Описаны случаи полного выпадения вестибулярной функции после приема только 3 г стрептомицина (48). Неомицин и канамицин обладают еще более резко выраженным нефро- и невротоксическим действием. В практике при почечной недостаточности эти антибиотики следует считать противопоказанными при величинах мочевины в крови выше 100 мг % (6). К их применению можно прибегать лишь в крайнем случае — при тяжелых септических состояниях, вызванных устойчивыми по отношению к другим антибиотикам микроорганизмами. В таких случаях вводят сначала 1 г стрептомицина или канамицина, а затем по 0,5 г каждый второй, третий или четвертый день в зависимости от степени почечной недостаточности.

Наименее токсическим из антибиотиков неомицинового ряда является самый новый их представитель — гентамицин (гарамицин). При почечной недостаточности, в особенности если последняя связана с олигурией, могут получиться высокие концентрации антибиотика в сыворотке крови, которые обусловливают побочные действия антибиотика. Особое значение имеет первичное поражение вестибулярного аппарата, наблюдаемое при накоплении гентамицина в сыворотке в концентрации выше 10 мкг/мл (20). Прослеживание этого показателя у больных с поражениями почечной функции является наиболее верным способом предупреждения побочных явлений. Требуется соответствующее снижение дозировки. В первый день применяют полную дозу (чаще всего 2 . 60—80 мг в сутки). В течение следующих дней дозу уменьшают и распределяют следующим образом: при мочевине в крови ниже 70 мг % —

60—80 мг 1 раз в сутки, при мочевине в крови ниже 100 мг % — по 60—80 мг через день и при мочевине в крови выше 100 мг % — по 60—80 мг каждый третий день (20). При далеко зашедшей почечной недостаточности и уремии гентамицин показан лишь при угрожающих жизни инфекциях. Если такие больные включены в программу хрониодиализа в искусственной почке, после каждого диализа можно применять гентамицин в дозе 1 мг/кг веса.

Переносимость отдельных *антибиотиков группы циклинов* бывает различной. Т е т р а ц и к л и н (тетрацин), о к с и т е т р а ц и к л и н (террамицин, тетран), д и м е т и л х л о р т е т р а ц и к л и н (ледермицин) и м е т а ц и к л и н (рондомицин) склонны к кумуляции в крови при почечной недостаточности. В таких случаях они могут вызывать повышение азотемии путем внепочечных механизмов, гиперфосфатемию, ацидоз, поражения печени, желтуху и шоковое состояние. Эти побочные явления объясняются угнетением синтеза белков ферментативным путем и жировой дегенерацией печени (3, 11, 28, 46). Стало быть, необходимо снижение дозировки этих антибиотиков. В первый день дают 1 г, а затем по 0,5 г в сутки при фильтрационном клиренсе 40 мл/мин, через день — при фильтрационном клиренсе 20 мл/мин, и каждый день — при анурии. Для парентеральной формы тетрациклина (реверина) рекомендуют следующую дозировку: при остаточном азоте ниже 100 мг % — 275 мг в течение 2—3 дней, при остаточном азоте 100—200 мг % — 275 мг каждый 3-й день и при остаточном азоте выше 200 мг % — 275 мг каждый 4-й день. В отличие от других циклинов, хлортетрациклин (ауреомицин, биомицин) не накапливается при почечной недостаточности и может применяться в обычных дозах.

Х л о р а м ф е н и к о л (хлорнитромицин, хлороцид) при обмене дает полностью неактивные, нетоксические продукты. Период полужизни этого антибиотика в плазме у больных с анурией тот же, что и у здоровых людей. Он удобен для лечения больных с почечной недостаточностью, причем не приходится ограничивать его дозировку. Однако не следует упускать из виду, что при его применении возможно подавление функции костного мозга и в результате ухудшение существующей анемии (14).

Полипептидные антибиотики (к о л и м и ц и н, т и р о т р и ц и н, б а ц и т р а ц и н, п о л и м и к с и н В) потенциально нефротоксические медикаменты, выводимые в большей своей части почками. Дозу колимицина (колистин, полимиксин Е) нужно уменьшать до 1 мг/кг веса, применяя через 12 часов при клиренсе креатинина 50—30 мл/мин, через 24 часа — при клиренсе креатинина ниже 30 мл/мин и через 48 часов — при анурии. Интересной особенностью является сильно повышенная к этому антибиотику чувствительность нервной системы у больных с почечной недостаточностью. Наблюдались тяжелые нервно-психические расстройства (депрессивные состояния, атаксия и пр.), быстро развивавшиеся до появления нефротического действия антибиотика (48, 60). Больные острой почечной недостаточностью сравнительно хорошо переносят колимицин (28). Остальные представители полипептидного ряда антибиотиков значительно токсичнее колимицина и противопоказаны при почечной недостаточности.

Цефалоспорины — ц е ф а л о т и н (кефлин, цепорин) и ц е ф а л о р и д и н (кефлодин, лоридин) оказались весьма полезными в ка-

честве заместителей нефротических антибиотиков группы неомицина или колимицина при лечении более тяжелых и упорных уроинфекций, вызываемых грамотрицательными бактериями (Proteus, E. coli, Aerobacter и др.). Однако при более выраженной почечной недостаточности и особенно при анурии время полужизни цефалоспорина может достигнуть 40 часов, вместо 1 часа 40 мин. в норме (49). Это обусловливает возможность появления побочных реакций — положительный тест Кумбса, кожная сыпь, лейкопения и пр. В связи с этим у больных почечной недостаточностью, в особенности при величине клиренса креатинина ниже 30 мл/мин, дозировку цефалотина следует соответственно снижать. При анурии доза не должна превышать 1—3 г в сутки. Наблюдения показали, что больные с анурией легче переносят цефалотин при перитонеальном диализе, чем при гемодиализе (49). В отношении цефалотина исследования и наблюдения последних лет показали, что и он обладает нефротоксическими свойствами. Описаны даже случаи острой почечной недостаточности, развившейся на почве ишемии и канальцевого некроза, обусловленными этим антибиотиком (16). Вот почему в настоящее время применение цефалотина считается противопоказанным при почечной недостаточности.

Эритромицин и олеандомицин отличаются низкой токсичностью, побочных явлений со стороны почек не вызывают и практически могут применяться без ограничения у больных почечной недостаточностью (7, 32, 44).

Новый антибиотик *рифампицин* (рифадин) значительно расширил возможности лечения туберкулеза почек с сопровождающей его почечной недостаточностью, заменив собой применявшиеся до настоящего времени значительно более токсические туберкулостатики первого ряда (стрептомицин, римифон, ПАСК). Тем не менее при выраженной почечной недостаточности, в особенности при сопутствующей недостаточности печени, рекомендуется снижать дозировку и этого антибиотика.

Химиотерапевтические антибактериальные средства. Сульфаниламидные препараты при почечной недостаточности считали противопоказанными. Однако в последнее время удалось синтезировать новые сульфаниламиды, отличающиеся хорошей растворимостью и незначительной токсичностью. Таковы сульфафурацол (гантризин), сульфаметизол, сульфазамидин и сульфаметоксазол. Их можно с успехом применять при легкой и среднетяжелой формах почечной недостаточности (43).

Фурадантин (орафуран, фурадонин) накапливается при почечной недостаточности, создавая таким образом условия для развития полиневритов (30). С другой стороны, при сниженном выделении его почками резко уменьшается его лечебное действие, а это при выраженной почечной недостаточности делает его применение беспредметным.

Налидиксовая кислота (неграм, нелидикс) переносится, в общем, неплохо и нефротоксическим действием не обладает (15, 54). Однако при далеко зашедшей почечной недостаточности применять ее следует внимательно, так как лекарство обладает свойствами накапливаться, в результате чего увеличиваются и возможности возникновения побочных явлений (диспептические нарушения, кожная сыпь, нарушения зрения и светобоязнь).

За последние годы были введены некоторые новые антибактериальные препараты, представляющие в связи с высокой эффективностью против грамотрицательных микроорганизмов и хорошей переносимостью большой интерес в отношении лечения уроинфекций. Уровалидин представляет собой удачную комбинацию антибиотика теризидона с азотным красителем феназопиридином. В обычной дозировке его очень хорошо переносят и больные с не особенно выраженной почечной недостаточностью (4). Применять его следует осторожно больным с сопутствующей эпилепсией или психопатией. Септрин является комбинацией триметоприма и сульфаметоксазола. Спектр его антибактериального действия охватывает почти все грамотрицательные микроорганизмы, а в ряде случаев он эффективнее наиболее часто применяемых антибиотиков при лечении уроинфекции. Препарат не токсичен, обладает очень хорошей переносимостью и может применяться при легкой и средней почечной недостаточности (8, 43). Хорошей переносимостью отличается и препарат нибиол, производное хинолеина.

Изониазид (римицид, римифон) выводится главным образом через почки. При почечной недостаточности накапливается и создает условия для возникновения полиневритов, обусловливаемых его антипиридоксиновым эффектом. Он противопоказан при нетуберкулезных заболеваниях почек с нарушением их экскреторной функции. Циклозерин может вызвать нервно-психические осложнения.

Седативные средства. Переносимость при почечной недостаточности в отношении отдельных *барбитуратов* различна. При применении фенобарбитала (люминала) наблюдается кумуляция, которая может привести к нервно-психическим расстройствам, угнетению дыхания и добавлению к имеющемуся метаболитному ацидозу гиповентиляторного ацидоза. Желательно воздерживаться от применения его при далеко зашедшей почечной недостаточности (48). Другие барбитураты, такие, как амобарбитал и пентобарбитал, обезвреживаются печенью; их можно применять в обычных дозах. Об особой чувствительности больных с почечной недостаточностью к тиопенталу упоминалось выше. Противосудорожные средства расширяют возможность симптоматического лечения мозговых нарушений как при уремии, так и при диализном лечении. Их метаболизм и эффективность при почечной недостаточности еще слабо изучены. Letteri и сотр. (38) обнаружили значительно более низкие концентрации дифенилгидантоина в крови больных с уремией по сравнению с непочечными больными. Это объясняется усиленным превращением дифенилгидантоина в его метаболиты, пониженным связыванием лекарства с белковым носителем и увеличенным выведением его через желчный пузырь и толстую кишку.

Фенотиазиновые препараты (фенерган, ларгактил) быстро метаболизируются и не обладают свойством кумуляции. Однако наблюдения показали, что нередко больные с почечной недостаточностью переносят их плохо (9, 28, 48).

Опиаты (морфин, дионин и др.) больным с почечной недостаточностью применять не следует.

Атропин и большинство *синтетических атропиноподобных препаратов* легко могут вызвать явления отравления красавкой. Назначать его поэтому следует в уменьшенных на $^1/_4$ до $^1/_2$ дозах.

Сердечно-сосудистые средства. Кардиотоники следует применять в сниженных дозах в соответствии со степенью почечной недостаточности: при фильтрационном клиренсе между 50 и 30 мл/мин дозу уменьшают на $^1/_3$, а при фильтрационном клиренсе ниже 5 мл/мин — на $^2/_3$. Из средств, регулирующих ритм сердца, соли хинидина не накапливаются, а прокаинамид (новокамид) противопоказан.

Гипотензивные средства, применяемые в современной практике, не обнаруживают заметного нефротоксического эффекта, в связи с чем их можно использовать для лечения обусловленной почечным заболеванием гипертонии. Однако при неподходящей дозировке большинство этих средств понижает клубочковую фильтрацию (9, 28, 48). Это особенно характерно для гванетедина (Ismelin, Sanotensin), который противопоказан при секреторной олиго-анурии и прогрессирующей почечной недостаточности. В отличие от большинства гипотензивных средств, дигидразинофталазин (апрезолин, депрессан, апресин) улучшает почечный кровоток. При далеко зашедшей почечной недостаточности и олигурии, однако, применение его не рекомендуется, ввиду опасности наступления характерных для него побочных явлений со стороны костного мозга, периферических нервов, печени и пр. Известно кроме того, что дигидразинофталазин может активировать висцеральную форму красной волчанки (25, 37). Из современных гипотензивных средств наиболее удобными при почечной недостаточности с гипертонией почек являются α-метилдофа (перзинол, допегит, алдомет) и хлофалозин (катаппрессан, гемитон). Они не ухудшают почечного кровотока, но в литературе встречаются сообщения об увеличении азотемии у больных, леченных α-метилдофа (39), и развитии экземы у больных с почечной недостаточностью, которых лечили хлофазолином. Поэтому при почечной недостаточности лечение следует начинать небольшими дозами, увеличиваемыми постепенно и осторожно в случае надобности.

Противовоспалительные средства. Фенилбутазон (бутадион, бутапирин) накапливается при почечной недостаточности в свободной форме или в виде метаболита, еще более токсического. Он опасен даже при легких формах почечной недостаточности.

Глюкокортикоиды и АКТГ неудобны и противопоказаны в большинстве случаев почечной недостаточности (1, 2, 5, 28, 48). Их катаболический эффект на белковый обмен приводит к увеличению азотемии. Их влияние на водно-минеральное равновесие обусловливает ухудшение гипертонического синдрома и имеющейся сердечной недостаточности. Применение их оправдано лишь в рамках патогенетического лечения некоторых иммунных почечных заболеваний (коллагенозных нефропатий, липоидного нефроза) с легкой или среднетяжело выраженной почечной недостаточностью. В таких случаях предпочитают преднизон (дегидрокортизон) в дозах, не превышающих 0,75 мг/кг веса в сутки.

Антипирин и фенацетин следует избегать при любой форме почечной недостаточности.

Индометазин (индоацид) — новое противовоспалительное средство, употребляемое для лечения воспалительных заболеваний суставов и нефротических состояний. Не обладает нефротоксическими свойствами; его хорошо переносят и больные при нарушении почечной функции. В редких случаях наблюдались повышение остаточно-азотистых

тел, отеки, гематурия и гипертония. Поэтому при почечной недостаточности рекомендуется начинать лечение уменьшенными дозами — не более 1 мг/кг веса в сутки, которые в случае надобности можно увеличить.

Мочегонные средства. Ртутные диуретики противопоказаны при всех формах почечной недостаточности за исключением функциональной почечной недостаточности при сердечной декомпенсации. Решение в отношении применения ртутных диуретиков у декомпенсированных больных следует принимать с учетом уровня мочевины не столько в крови, как в моче (28).

Ацетазоламид (диамокс, дегидратин, фонурит). Применение его связано с рядом неудобств. Продолжительное его употребление может привести к развитию нефролитиаза и нефрокальциноза (23). При более тяжелом поражении почек с фильтрационным клиренсом ниже 20 мл/мин ацетазоламид теряет свое мочегонное действие. В некоторых случаях он может вызвать тяжелую анурию.

Тиазидные диуретики (эзидрекс, дегидратин-нео, салуретин) могут вызвать увеличение наличной азотемии вследствие резкого уменьшения почечного кровотока и клубочковой фильтрации. Richet и сотр. (цит. по 28) наблюдали резкое ухудшение состояния, иногда необратимое, хронической почечной недостаточности при лечении этими мочегонными средствами. Применять их при мочевинном клиренсе ниже 30 мл/мин не следует.

Спиронолактоны (алдактон, алдактон А) наиболее удобные из мочегонных средств при нефротических состояниях, развившихся в связи с тяжелыми поражениями почек, при почечной недостаточности и вторичном гиперальдостеронизме. Однако нельзя забывать, что они могут привести к серьезному увеличению наличной гиперкалиемии.

Триамтерен (дайтак, дайрениум, препарат SKF-8542) — новый диуретик, обладающий таким же действием на электролиты, как спиронолактоны, не бучучи вместе с тем истинным антагонистом альдостерона. Исследования показали, что он может вызвать гемоконцентрацию, уменьшение клубочковой фильтрации с последующим увеличением азотемии. Существует также опасность возникновения гиперкалиемии. Поэтому триамтерен считается противопоказанным при тяжелых и прогрессирующих поражениях почек (13, 47). Вава и сотр. (13) предлагают во избежание увеличения азотемии принимать посменно триамтерен и диуретики группы тиазидов.

Фуроземид (лазикс) отличается высокой мочегонной активностью и хорошей переносимостью. В настоящее время это один из наиболее широко применяемых диуретиков. В отличие от других салуретиков он не теряет своего эффекта даже при фильтрационном клиренсе ниже 20 мл/мин, что позволяет применять его и при хронической почечной недостаточности (29). Ввиду отсутствия токсического действия на пораженную паренхиму почек, за последние 2 года введено лечение массивными дозами фуроземида (250—1000 мг в сутки) при острой или хронической почечной недостаточности с олиго-анурией (18, 27), а также и при нефротических состояниях с тяжелыми и стойкими отеками (55). Однако у больных с выраженными водно-электролитными нарушениями и фильтрационным клиренсом ниже 2 мл/мин этот новый метод лечения не является подходящим: при непосредственном внутривенном введении

он действует очень быстро, энергично и может привести к гиповолемии и увеличению остаточно-азотистых тел (50).

Этакриновая кислота (эдекрин, урегит, препарат МК-595) является новым мощным мочегонным средством, не раздражающим почечной паренхимы и оказывающим незначительное действие на почечную гемодинамику. Она не теряет своей активности и при величинах фильтрационного клиренса ниже 30 мл/мин; не наблюдается и ухудшение почечных функций (31, 57). И здесь, как при фуросемиде, назначают высокие дозы порядка 100—200 мг 1—3 раза в сутки для лечения манитолрезистентной острой почечной недостаточности и хронической почечной недостаточности с олиго-анурией. Успешный мочегонный эффект в этих случаях нередко помрачало развитие временной или постоянной глухоты (22, 45). Глухота объясняется задержкой родственного по своей структуре с этакриновой кислотой цистеина в связи с наличием почечной недостаточности (45) и резким изменением соотношения натрий/калий в эндолимфе кохлеарного аппарата (19). На основании этих наблюдений этакриновая кислота причислена к группе лекарств с ототоксическим эффектом (42). Вот почему рекомендуют очень осмотрительно назначать ее больным с далеко зашедшей почечной недостаточностью.

Антикоагулянты при почечной недостаточности следует применять очень осторожно, так как в условиях нарушенного гемостаза у таких больных даже в умеренных дозах они могут причинить тяжелые кровоизлияния, в особенности со стороны кишечника.

Противоподагрические средства. Урикозурические средства (пробенецид, сульфинпиразон, бензиодарон, зоксазоламин) неудобны для применения у больных подагрой с нефропатией и противопоказаны при уже развившейся почечной недостаточности. Возможности лечения подагрической нефропатии значительно расширились с введением лекарственных средств, угнетающих урикогенез. Из них в клинической практике прочнее всего укрепились *ингибиторы ксанти-оксидазы* с основным представителем аллопуринолом (зайлорик, милурит). Поскольку аллопуринол и продукты его распада выводятся только через почки, явления куммуляции могут наступить при почечной недостаточности. Вот почему дозировку аллопуринола следует соответственно снижать. При креатининовом клиренсе 20—10 мл/мин суточная доза не должна превышать 200 мг, а при клиренсе ниже 10 мл/мин — 100 мг с увеличением промежутков приема лекарства.

Цитостатики. В течение последних лет все шире применяют цитостатические препараты в качестве химиотерапевтических иммуносупрессивных средств для лечения иммунных клубочковых нефропатий и при пересадке почек. Таковы главным образом 6-меркаптопурин (пуринетол), циклофосфамид (эндоксан), хлорамбуцил (лейкеран, хлорбутин), азатиоприн (имуран) и метотрексат. Выведение их из организма происходит главным образом путем метаболитного расщепления и лишь небольшая часть выводится с мочой. При почечной недостаточности их кумуляция незначительна; их концентрация в крови удваивается лишь при олигоанурии. Однако ввиду необходимости продолжительного лечения даже небольшая кумуляция значительно увеличивает частоту побочных явле-

ний, в особенности в отношении функции костного мозга. Вследствие лучшей переносимости азатиоприна некоторые авторы (59) назначали его и больным с далеко зашедшей почечной недостаточностью (мочевина до 256 мг%, креатининовый клиренс около 5 мл/мин), но наблюдалось значительно больше и более тяжелых побочных явлений. Нами также была предпринята попытка иммуносуппрессивного лечения у 3 больных с далеко зашедшей почечной недостаточностью, однако терапевтического эффекта не получилось, а быстро развилась токсическая лейкопеническая реакция (12). На основании этих наблюдений лечение цитостатическими иммуносуппрессивными средствами больных с величинами мочевины выше 120—140 мг% и клиренса креатинина ниже 20 мл/мин, определяемых в течение ремиссии почечного заболевания, или при тяжелых нефротических отеках с олиго-анурией, не рекомендуется.

Интенсивное лечение гиперкалиемии при почечной недостаточности *ионообменными смолами* (Resonium A) может внезапно спровоцировать токсическое действие препаратов наперстянки, если таковые применяли до этого у данного больного (17, 28).

Неадекватное *лечение* ацидоза (молочнокислым натрием, бикарбонатом натрия и, в особенности, THAM) и переход к состоянию алкалоза у больных с уремией и наличием гипокальциемии угрожает появлением приступов тетании. В связи с этим желательно одновременное применение и препаратов кальция (28).

Лишь хорошее знание переносимости, побочных явлений и токсичности лекарственных средств, а также и подходящей их дозировки позволяют правильно использовать широкие возможности современной медикаментозной терапии для получения наилучших лечебных результатов и недопускания осложнений у тяжело страдающих больных с почечной недостаточностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бъчварова, Б. Вътр. бол.*, 1968, 6, 612—616. — 2. *Вовси, М. С. и М. Я. Ратнер*, В: Применение стероидных гормонов в клинике внутренних болезней. М., Медгиз, 1962. — 3. *Громашевская, Л. Л.* Антибиотики, 1960, 3, 110. — 4. *Маждраков, Г.* и др. Първа национална конференция по нефрология и урология, С., 18—19 ноември 1971 год — 5. *Патев, Е.* Остра бъбречна недостатъчност, Мед. и физк., С., 1966, 183 с. — 6. *Петков. В.* и др. Съвременни химиотерапевтици и антибиотици в клиниката. Мед. и физк., С., 1968, 309 с. — 7. *Планельес, Х. Х. и А. М. Харитонова.* Побочные явления при антибиотикотерапии бактериальных инфекций. Медицина, М., 1965, 430 с. — 8. *Попов, Н. Г.* и др. Първа национална конференция по нефрология и урология, С., 18—19 ноември 1971. — 9. *Ратнер, Н. А.* Болезни почек и гипертония. Медицина, М., 1965, 383 с. — 10. *Тареев, Е. М. Сов. мед.*, 1968, 9, 3—11. — 11. *Харитонова, А. М.* Вестн. Акад. наук СССР, 1966, 7, 75—79. — 12. *Чуканов, Е.* Проучване на възможностите и показанията на имуносупресивните средства при лечението на имунните бъбречни заболявания. Дисертация, 1971. — 13. *Baba, W. J. et al. Brit. Med. J.*, 2, 1962, 760—764. — 14. *Bartos, H. R., J. F. Desforges Practitioner*, 199, 1967, 1189, 37—45. — 15. *Beenwarkes, H., H. Vries. Urol. Intern.*, 20, 1965, 1, 12—16. — 16. *Bennett, W. M., G. A. Porter JAMA*, 218, 1971, 10, 1574. — 17. *Berlyne, G. M. et al. Lancet*, 1, 1966, 167—169. — 18. Big doses of furosemide in renal failure (Editorial), *Lancet*, 2, 1971, 7728, 803—804. — 19. *Cohn et al. Science*, 171, 1971, 910—911. — 20. *Cox, C. E. Med. Clin. N. Amer.*, 54, 1970, 5, 1305—1315.

21. *Crosley A. P. et al J. Lab Clin. Med.*, 55, 1960, 182. — 22 *David. D S et al N. Engl. J. Med.*, 284, 1971, 23, 1329. — 23. *Davies, D. W. Brit Med J*, 1, 1959, 214. 24. Diurese und Diuretica. Ein internationale Symposium, Herrenschiemse, 17—20 Juni, 1959, Berlin, Springer Verlag, 382 c — 25. *Engleman, E. R, M A Shearn Ann. Intern. Med.*, 66, 1967, 199. — 26. Erkrankungen durch Arzneimittel Diagnostik, Klinik, Pathogenese, Therapie. Stuttgart, Thieme, 1966, 573 c. — 27. *Fries, D. et al. Lyon Med.*, 225, 1971, 11, 1097 1101. 28. *Hamburger, J. et al. Néphrologie.* Paris, Flammarion, 1966. — 29. *Heidland, A. et al.* Arzneimittel-Forsch., 14, 1964, 6, 713 - 716. - 30. *Hubmann, R., G. Bremer. Med. Welt* (Stuttg.), 19, 1965, 1039—1044. - 31 *Jenny, M., R. C. DeSousa* Rapport présenté a la séance de la Société de Néphrologie. Paris, 5 février 1966 - 32. *Kaipainen, W J., S. Faine, Nature*, 174, 1954, 969. — 33 *Kunin, C. M. et al. J. Clin. Invest.*, 38, 1959, 1487 — 34. *Kunin, C. M. et al. J. Clin. Invest*, 38, 1959, 1498. — 35. *Kunin, C. M, M. Finland J. Clin. Invest.*, 38, 1959, 1509. — 36. *Kunin, C. M. Ann. Intern. Med.*, 67, 1967, 1, 151—159. — 37. *Lee, S. et al. Arch. Intern. Med.*, 117, 1966, 620. — 38. *Letteri, J. et al. New Engl. J. Med.*, 285, 1971 12, 648—652. 39. *Luke, R. G., A. C. Kennedy. Brit. Med. L.*, 1, 1964, 27. - 40. *Lurie, A. et al. Lancet*, 1, 1970, 1114—1115.

1. *New, P. S., C. E. Wells, Neurology*, 15, 1965, 1053—1058. — 42. *Nilges, T. C. et al. Ann. Surg.*, 173, 1971, 281 289. 43. *Paces, V. et al. Cas Lek. Cesk.*, 109, 1970. 29, 669—672. — 44. *Pan, S. Y. et al. Antibiot. Chemother*, 8, 1958, 10, 528. — 45. *Pillay, V. D. et al. Lancet*, 1, 1969, 7585, 77 -79. — 46. *Pothier. A. J., E. E. Anderson. J. Urol.*, 95, 1966, 1, 16—18. — 47. *Pupita. F. Minerva Med.*, 54, 1963, 3039 -3042. - 48. *Richet, G. et al. J Urol. Nephrol.*, 72, 1966, 4 5, 257 302. — 49 *Ritzerfeld, W. et al. Arzneimittel Forcsh.*, 20, 1970, 12, 1884—1894. — 50. *Scheller, F. et al. Med. Welt.* 1965, 51, 2849—2859. — 51. *Schreiner, G. E., J. E. Maher*, Uremia: biochemistry, pathogenesis and treatment. Springfield, Thomas, 1961, 487 c. — 52. *Shapera, R. M., J. M Matsen, Postgra d. Med.*, 49, 1971. — 53. *Shrivastava, B. N. et al. Indian Heart J.*, 18, 1966, 113—116. — 54. *Smart, J. G., C. Heughan, Brit. J. Clin. Pract.*, 19, 1965, 5, 269—273. — 55. *Snashall, F. D. Brit. Med. J.*, 1, 1971, 319—321. — 56. *Stevens, G.* de Diuretics. Chemistry and Pharmacology. New York, Academic Press, 1963, 186 c. — 57. Today's drugs: Ethacrynic acid (Editorial). *Brit. Med. J.*, 2, 1966, 1246—1247. — 58. *Waisbren, B. et al. JAMA*, 217, 1971, 9, 1243. — 59. *White, R. H. et al. Brit. Med., J.*, 2, 1966, 5518, 853 -860. - 60. *Wolinsky, E., J. D. Hines. N. Engl. J. Med.*, 266, 1962, 759.

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ТЕРАТОГЕНЕЗ

В последнее время параллельно развитию генетики с большим успехом развивается и экспериментальная тератология. Она завоевала большие достижения за последние десятилетия в области клиники и эксперимента, а также и в области лечения и профилактики врожденных заболеваний. Современная тератология изучает экзогенные тератогены и механизмы, по которым они вызывают дезорганизацию эмбрионального и фетального развития.

Экспериментальные врожденные пороки развития вызывались у птиц и амфибий еще 150—160 лет назад, а у млекопитающих — 35 лет назад. На эти эксперименты, однако, не обращали достаточно внимания и они не были популярными среди общества, а даже и среди научных кругов. Часть ученых переоценивали значение внешних факторов в развитии врожденных уродств, а другая часть объясняла их возникновение исключительно наследственными факторами (1, 3, 6). В настоящее время известно, что все виды спонтанно возникающих пороков развития можно получить экспериментальным путем (16). Вызыванием фенокопных мутаций (11) было доказано, что, помимо генетических причин, в развитии врожденных пороков большую роль играют также многие другие факторы, ведущие свое начало из внешней среды.

Современные тератологи и генетики, учитывая сложную комплексность этиологии врожденных пороков развития, придают значение как наследственным, так и экзогенным тератогенам в возникновении врожденных пороков развития (7). Экспериментальным путем некоторые из них изучали взаимозависимость между генетическими и экзогенными факторами. В этом отношении имеется ряд ценных экспериментальных данных (11, 14), показывающих, что некоторые слабые, рецессивные гены вызывают пороки развития только в тех случаях, когда сочетаются с экзогенными тератогенами, с одной стороны, и, с другой стороны, что некоторые экзогенные тератогены вызывают развитие врожденных аномалий только у известных животных с точно определенным генотипом.

Таким образом, регулируя окружающую среду, мы можем задерживать пенетрацию данного порочно развитого слабого рецессивного гена на нулевой степени, что позволит индивидам, у которых он имеется, давать нормальное поколение.

В этом смысле в настоящее время проводятся широкие работы в клинической и экспериментальной тератологии с целью сделать возможным компенсацию врожденных пороков метаболизма посредством соблюдения определенных режимов питания. Экспериментально доказано, что недостаток марганца в пище мышей мешает образованию отолитов, вследствие чего у новорожденных мышат развивается атаксия. Рецессивный ген «Pallid» у мышей также вызывает атаксию, появление которой у поколения можно избежать, давая беременной мыши пищу, содержащую высокие дозы марганца (21 а). Это значит, что недостаток марганца действует в качестве тератогена на нормальный генотип, и излишек его корригирует действие абнормального гена, т. е. корригирует наследственную малоценность. Можно привести еще много примеров непосредственного влияния и ответа между генотипом и окружающей средой, окружающей средой и генотипом. Экспериментальные и клинические данные показывают, что недостаточное питание имеет чрезвычайно большое значение, так как в результате этого создаются дефектные гены, соответственно энзимные недостатки, нарушающие нормальное развитие зародышей. Допускают, что одним из путей введения новых дефектных генов в плазму зародыша человека является именно энзимная недостаточность, соответственно неполноценное питание в самом широком смысле этого слова.

Взаимодействие генотипа с окружающей средой и окружающей среды с генотипом иллюстрируется в тератологии такими случаями,

когда эмбрион, гетерозиготный в отношении данного рецессивного гена (эмбрион, который мог бы развиться нормально в нормальной окружающей среде), поддается воздействию данного тератогена, который, при отсутствии мутагенного гена, не мог бы вызвать повреждение эмбриона. Флуороурацил, например, примененный в дозах, не являющихся тератогенными для нормальных эмбрионов, вызывает пороки развития конечностей (характерные для определенного мутагенного гена) у эмбрионов, гетерозиготных в отношении этого рецессивного мутагенного гена (11). Это значит, что данный мутагенный ген не только вызывает определенные пороки развития, но в то же время делает эмбрионы податливыми к действию определенного тератогенного фактора (флуороурацила), вызывающего этот вид уродств.

В тератологии известно немного случаев, при которых наблюдаются различия в реакции, определенной известным мутагенным геном. Таков случай с половосвязанным геном, вызывающим недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы у человека. У индивидов, имеющих этот мутагенный ген, появляется гемолитическая анемия при приеме некоторых лекарств, как, например, примахина и др. Такая же реакция может наступить и пренатально без участия указанных лекарств.

Известно, что генотип или генетическая конституция определяет реакцию организмов к факторам окружающей среды. Этим объясняется, что различные виды животных, а также и различные индивиды неодинаково реагируют на тератогенные факторы окружающей среды, такие, как: недостаток или излишек марганца, недостаток или излишек витамина А, 6-аминоникотинамида, флуороурацила и др. (18).

Кортизон у некоторых видов животных вызывает развитие незаращения неба, а у других — не вызывает (15, 22). Режим питания с недостатком рибофлавина приводит к развитию расщелины неба у одних животных, а у других вызывает синдактилию (22).

Видовое и индивидуальное различия реагирования на тератогены окружающей среды являются серьезными препятствиями для перенесения результатов эксперимента на человека.

Хотя полученные в опытах на животных данные нельзя полностью перенести на человека, все же мы основываемся на них, особенно когда опыты проводились с высшими млекопитающими животными. Так, например, опыты Wilson показали, что талидомид одинаково тератогенен и для обезьяны, и для человека.

Одной из самых ранних и лучше всего развитых отраслей экспериментальной тератологии является *химиотератогенез,* включающий и медикаментозный тератогенез. Химиотератогенез приобрел особенно большое значение и развитие, после того как было доказано, что химические вещества проникают через плаценту в зародыши млекопитающих, в том числе и в зародыши человека (13).

Для современной *профилактической тератологии* одним из основных вопросов является вопрос об опасности широко распространенного применения лекарств (10). Для достижения целей профилактической тератологии современные тератологи проводят экспериментальные испытания лекарственных средств в отношении силы их тератогенности, дозы безвредности и дозы, причиняющей пороки развития, а также и в отношении предпочитаемого возраста развивающегося зародыша.

Так, например, Wolff доказал экспериментальным путем, что азотоперит гораздо более тератогенен для куриного зародыша, чем талидомид. Применением обоих веществ он вызывал фокомелию. Кроме того, этот же автор установил, что талидомид, тератогенные механизмы которого все еще неизвестны, оказывает более специфическое тератогенное действие на более поздних стадиях развития куриного зародыша.

Тератогенез млекопитающих показывает, что в точно определенных условиях всегда возникает развитие врожденных пороков, названных Goldschmidt **фенокопиями**. Тератогенный эффект зависит от характера тератогенного фактора, от дозировки, от тератогенной интенсивности и от длительности его воздействия, от возраста эмбриона в момент подтверждения действию тератогенного агента, от генотипа экспериментального животного и от ряда других, более второстепенных факторов. В последнее время стало известно, что почти все лекарственные средства, применяемые в соответствии с указанными условиями, могут вызвать развитие врожденных мальформаций. Даже под действием аспирина, который считается невинным и является наиболее широко распространенным лекарственным средством, Trasler и др. вызвали появление расщелины губы и других мальформаций у мышей.

В тератологии млекопитающих особенно опасны различные *противораковые химиотерапевтические вещества*, называемые антимитотическими субстанциями или радиомиметиками (27). В низких концентрациях они способны подавить, дезорганизировать или вообще прекратить развитие митоза. Таким образом они приводят к развитию аномалии в хромосомном аппарате клеток и реализуют свое мутагенное действие. Антимитотические субстанции имеют большое биологическое значение и вызывают широкий интерес в патологии, в частности, в тератологии человека.

У нас была возможность изучить в лаборатории проф. Chèvremont тератогенный эффект широко применяемого **цитостатика** DG_{428} (Байер) (метиловое производное пирамидина) на куриных зародышах. Ингибирующее действие этого цитостатического средства изучалось на тканевых культурах. Мы использовали эту субстанцию в концентрациях 1:5000—1:15 000, вводя дозу 0,2—0,5 мл до и после инкубации по определенной методике. Тератогенный эффект цитостатика DG_{428} выражался в высокой степени летальности обрабатываемых эмбрионов, у которых при гистологическом исследовании обнаруживались точечные и конфлюирующие кровоизлияния, локализованные преимущественно в мозге. Значительная часть выживших эмбрионов, которым вводили цитостатики, были носителями тяжелых и явных аномалий: у них наблюдались анофтальм, анэнцефалия, микрофтальмия, пороки развития сердца, отсутствие конечностей, аномалии клюва с тератомой, развивающейся в полости рта, атрезии кишечника и др. Наши эксперименты показали, что радиомиметическое средство DG_{428} оказалось мощным тератогенным фактором для развившегося куриного зародыша, обладающим выраженным тератогенным эффектом на нервную систему, особенно на зрительный аппарат. Этот эффект характерен даже и при минимальных концентрациях цитостатика. Внешние размеры эмбрионов, которым вводили цитостатик, а также и их органы значительно меньшие по сравнению с контрольными животными (рис. 34, 35, 36).

Кроме цитостатиков многие другие лекарственные средства, примененные в определенных дозах и в точно определенные периоды беременности, могут вызвать дезорганизацию нормального развития и привести к возникновению врожденных пороков развития различных ор-

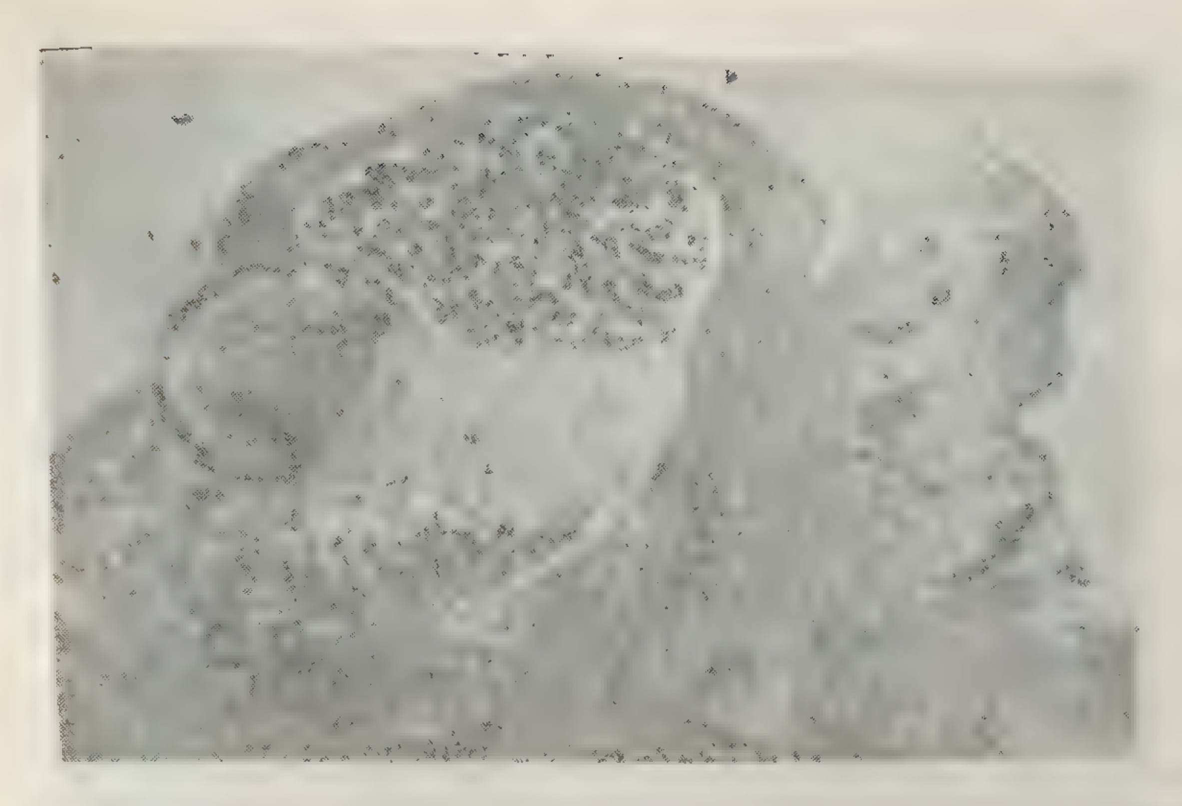


Рис. 34. Эмбрион цыпленка в возрасте 8 дней, обработанный перед инкубацией DG_{428} ($^1/_{5000}$; 0,2 мл); anencephalus, с правосторонней анофтальмией. Гистологически видно, что и наличный глаз недоразвит. Хрусталик везикулезный. Отсутствует характерная слоистая структура, свойственная нормальному развитию сетчатки. Все глазничное пространство заполнено мелкими однотипными лимфоподобными клетками, местами образующими розетки.

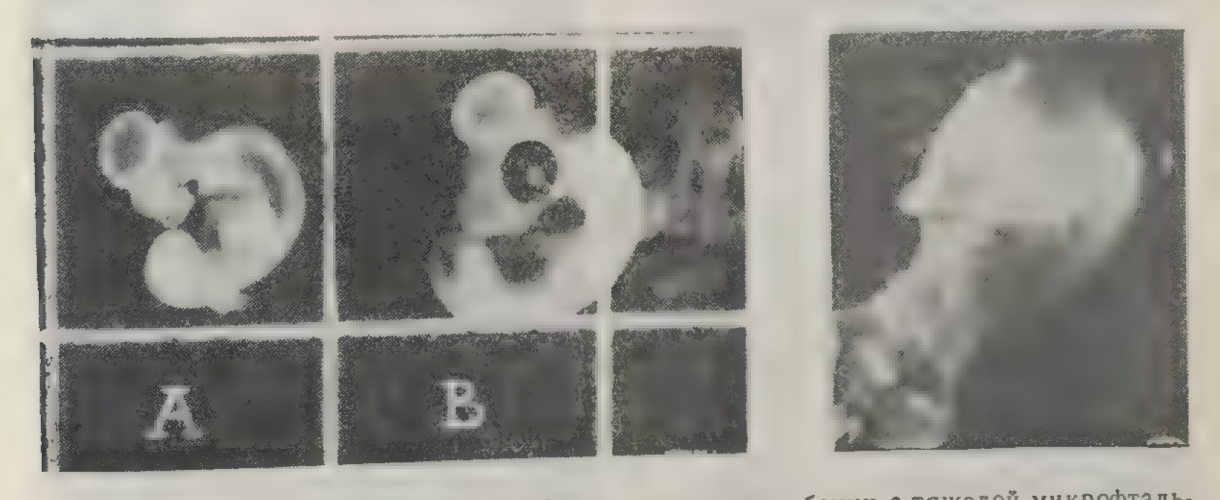


Рис. 35. *А* — эмбрион цыпленка на 5-й день после инкубации с тяжелой микрофтальмией, обработанный DG_{428} ($^1/_{5000}$; 0,2 мл); *В* — нормальный эмбрион цыпленка на 5-й день после инкубации, обработанный Tyrode (0,2 млэ).

Рис. 36. Эмбрион цыпленка в возрасте 12 дней, обработанный перед инкубацией DG_{428} ($^1/_{5000}$; 0,2 мл). Эмбрион с неправильно развитым клювом и с тератомой, исходящей из полости рта. Эмбрион с левосторонней анофтальмией.

ганов и систем (25). Особенно опасно принимать в ранние периоды беременности алкалоиды, болеутоляющие препараты, сульфаниламиды, антисептики, противозачаточные средства и разные красящие вещества, которые, хотя и не вызывают развития врожденных пороков, подобно радиомиметическим средствам, опасны для женщины в ее репродуктивном возрасте (30).

Watson (1962) наблюдал детей с тяжелыми врожденными пороками развития, матери которых принимали в ранние периоды беременности различные противорвотные средства. Powell и сотр. описывали детей с дефектами левого диафрагмального купола и выворотом (эвентрацией) брюшных органов, матери которых в ранние периоды беременности принимали фенметразин, анколоксин и другие подобные лекарства. Willis обнаружил двустороннюю ретинобластому у однояйцевых близнецов, мать которых во время беременности болела тяжелой анемией в результате отравления свинцом. Sylvester и др. описывают ребенка с почечной агенезией, мать которого в ранние месяцы беременности принимала большие дозы хинина.

Мы наблюдали в нашей секционной практике (3) мертворожденного мальчика с шейной эктопией сердца и фокомелией, мать которого принимала в первые 3—4 ме-

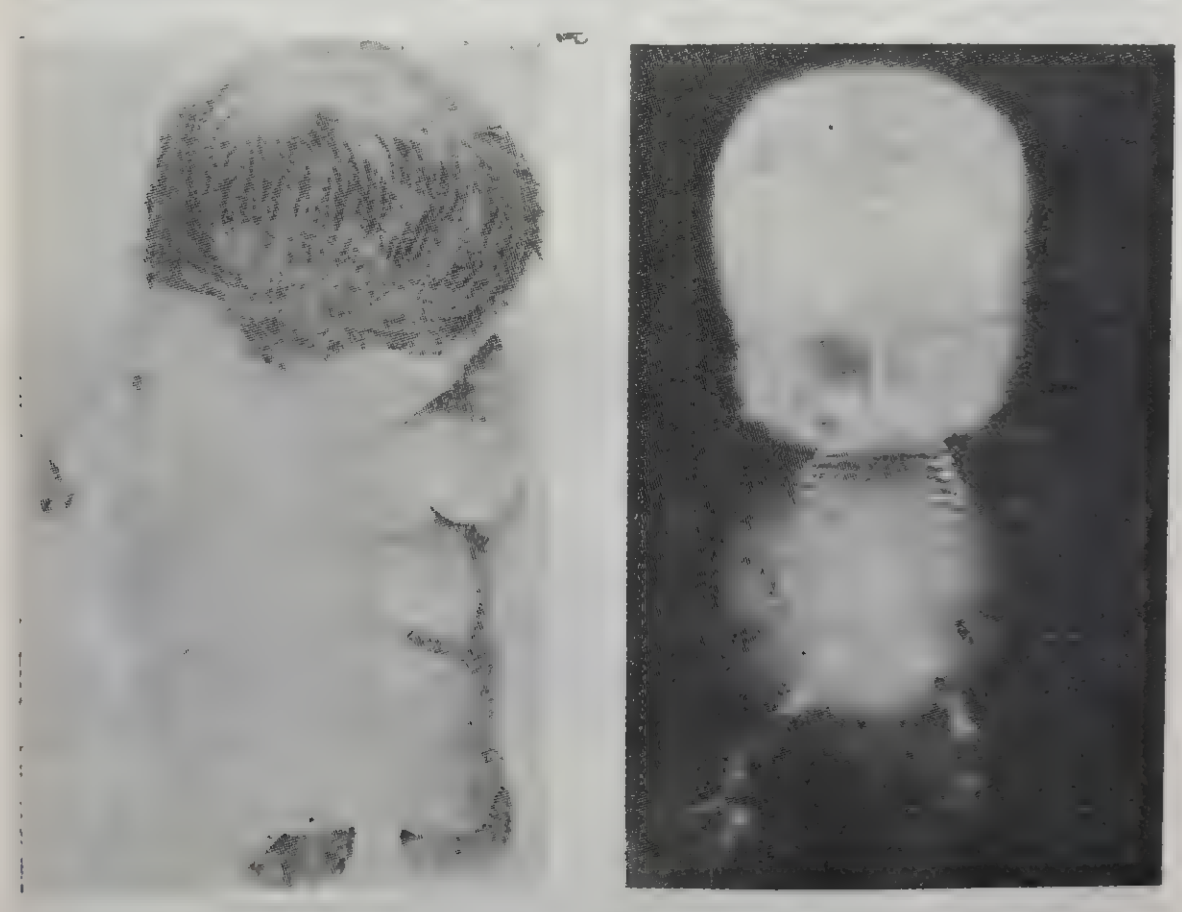


Рис. 37. Новорожденный с неправильным развитием и фокомиелией.

Рис. 38. Новорожденный с неправильным развитием, фокомиелией и шейной эктопией сердца.

сяца беременности долгое время и в значительных количествах иргапирин (рис. 37, 38). Кроме того, нам удалось наблюдать редкую и сложную аномалию — персистирующую клоакальную мембрану с атрезией анального и вагинального отверстий у новорожденной девочки 4 дней. Мать, не желая иметь ребенка, принимала многократно еще в начале беременности большие дозы хинина и эрготина (рис. 39).

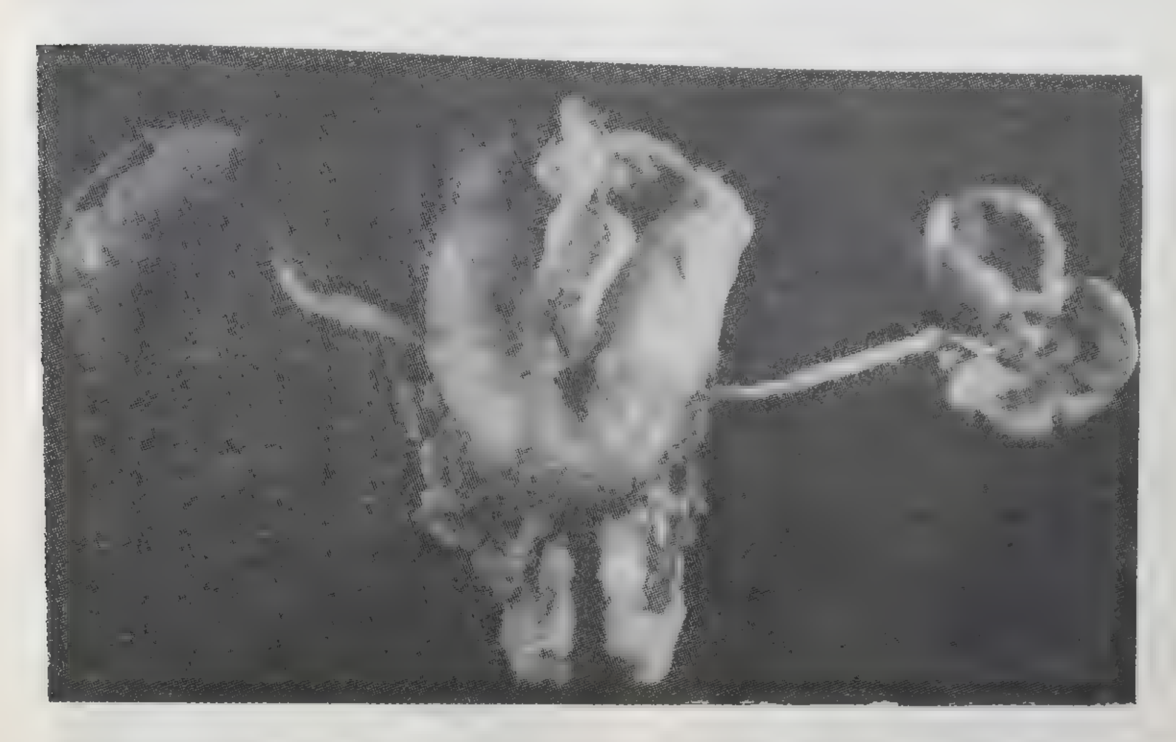


Рис. 39. Персистирующая мембрана клоаки с тяжелым нарушением в развитии половых органов (матка, трубы и яичники) и аплазией прилежащего участка прямой кишки.

В центральной лаборатории по генетике и экспериментальной тератологии при Институте специализации и усовершенствования врачей (ИСУЛ — София) в течение $2^1/_2$ лет обследовано 500 больных различными заболеваниями; 105 из них (57 девочек и 48 мальчиков) были детьми с врожденными заболеваниями в возрасте от 3 дней до 14 лет. У одной части этих детей имели место врожденные, генетически обусловленные заболевания.

В анамнезе матерей 17 из этих детей (9 мальчиков и 8 девочек) (16,2%) с врожденными пороками развития устанавливаются точные данные об интенсивном медикаментозном лечении, проводимом по различным поводам в первые 2—3 месяца беременности. У этих пациенток отсутствуют анамнестические и цитогенетические данные на генетическую обремененность.

Так, мать мальчика В. Хр. Ив., 1 г., рожденного от третьей беременности, непосредственно до и в начале беременности лечилась пенициллином и неизвестными «таблетками» для продувания труб и задержки плода. Внешние половые органы этого страдающего полной идиотией ребенка плохо развиты; пенис совершенно недоразвит, а мошонка пустая (рис. 40).

У В. Ст. Ф., девочки 10 лет, рожденной от четвертой беременности, мать еще в начале беременности принимала большие дозы хинина, не желая иметь ребенка. Кроме того, с той же целью она делала массаж живота. На шестом месяце беременности она упала с лестницы с высоты полутора метров, получив при этом небольшое сотрясение мозга. Ребенок отстает в психическом развитии, у него наблюдается косоглазие и левостороннее начальное менингоцеле (рис. 41).

Ст. Бл. Ст., мальчик 1 г., рожденный от первой беременности. Начало беременности матери, а и в следующие месяцы, сопровождалось сильными рвотами, по поводу которых она принимала высокие дозы брома, кофеина и хлоразина. Кроме того, ей вводили гамма-глобулин — в начале и в течение остального периода беременности,

так как она была в контакте с людьми, болевшими инфекционными заболеваниями. Роды протекали тяжело; ребенок почти непрерывно страдал простудными заболеваниями дыхательной системы, поносами, чередующимися с тяжелыми запорами. Психическое развитие ребенка очень отстало: он не говорит, не произносит никаких звуков, не может ни сидеть, ни ходить (рис. 42).

Ст. Ф. Н., мальчик $3^1/_2$ мес. с признаками тяжелой идиотии (рис. 43), рожденный от первой беременности. У матери на 2- и 3-ем месяце беременности было тяжелое

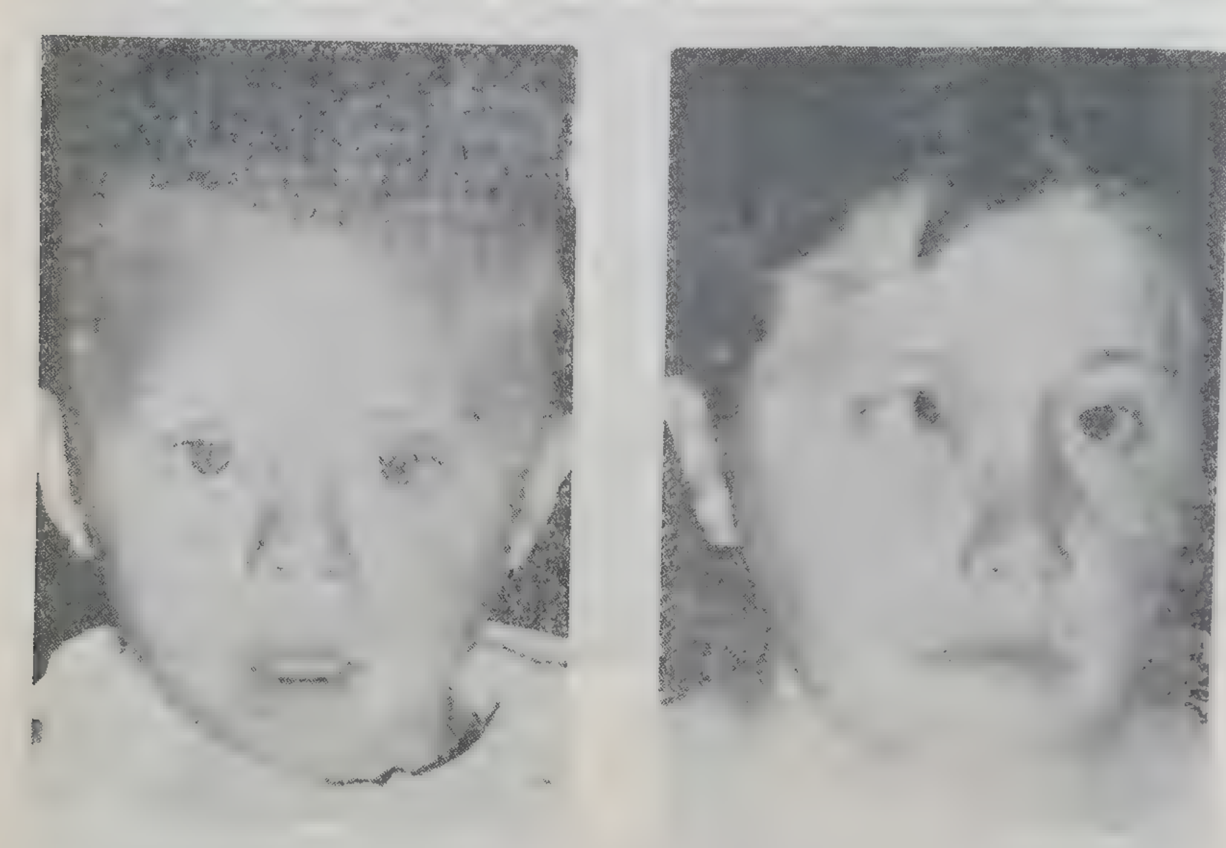


Рис. 40. Идиотия.

Рис. 41. Фронто-назальное менингоцеле. Косоглазие правого глаза.

фебрильное состояние, по поводу которого она находилась на больничном лечении и получала биомицин, тетрациклин, депо-сульфаниламиды, стрептомицин и «таблетки» для задержания плода. Тератогенный эффект тетрациклина и сульфаниламидов известен в медицинской практике и эксперименте (9, 30).

Д. Р. М., девочка 11 лет, рожденная от второй беременности, имеет множество врожденных аномалий (рис. 44) — эктопию мочевого пузыря, атрезию вагинального отверстия с тяжелым нарушением развития наружных половых органов. У матери ее были сильные отеки ног, по поводу которых она лечилась неизвестно какими средствами в течение всей беременности, включительно и в самом начале ее.

Из химических субстанций особенно тератогенными считаются различные красители; трипановая синь и другие красители вызывают множество аномалий (19).

У матери одного из наших больных — В. С. А., мальчика 6 лет, рожденного от второй беременности, страдающего тяжелой идиотией и аномалией мочеполовых органов, в первые 2 месяца беременности был тяжелый цистит, по поводу которого ее лечили пенициллином, уротропином и подвергали несколько раз аппликации метиленовой сини.



Рис. 42. Идиотия.



Рис. 43. Идиотия.

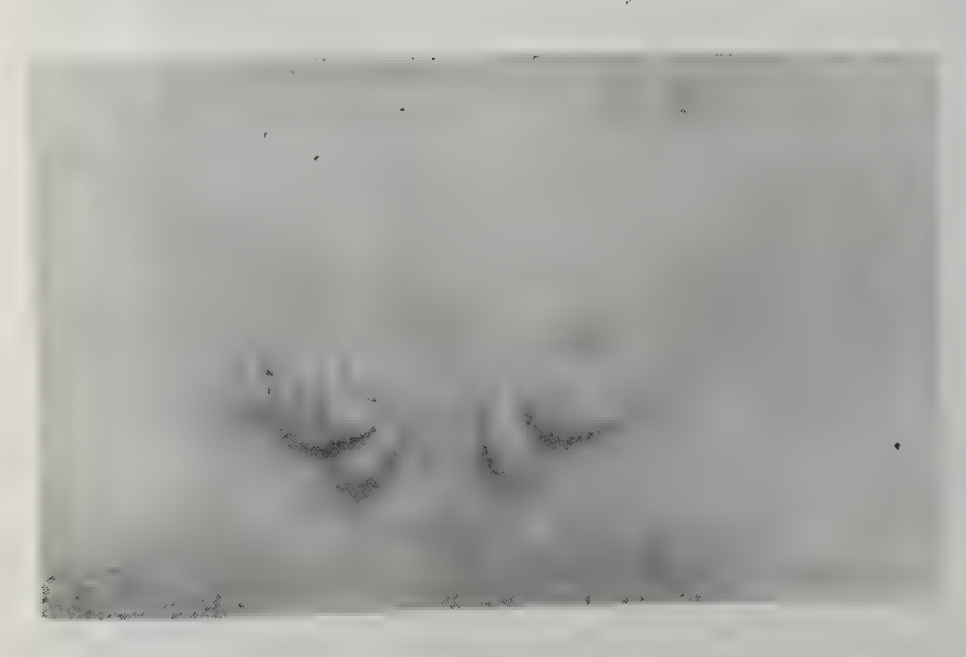


Рис. 44. Атрезия вагинального отверстия с тяжелым нарушением в развитии внешних половых органов.
Видна кожная сборка, состоящая из нескольких неглубоких складок на месте срамных губ.

В тератологии допускают, что некоторые *химические соединения*, образующиеся в организме матери (г и д р о к с и м о ч е в и н а, например, и др.) при различных патологических состояниях, могут оказать тератогенный эффект на зародыш. В тератологии придают большое значение таким болезням матери, как дефекты метаболизма, эндогенные интоксикации и аутоиммунные заболевания, в возникновении врожденных пороков развития. Например, г и п е р у р и к е м и я матери очень опасна для развивающегося зародыша и плода. В таких случаях появляются тяжелые дефекты мозга.

В современной тератологии особенно ценны данные экспериментов некоторых авторов, которые с помощью антисывороток вызывают врожденные пороки развития в 100% случаев, также как это имеет место при применении химических веществ, соотв. радиомиметиков. Brent и др., David и др., вводя почечную и плацентарную противосыворотку в стенку желточного пузырька, в 100% случаев вызывали образование уродств.

Современной *экспериментальной тератологии* удалось установить несколько основных положений. Одно из них состоит в том, что сила эффекта тератогенного фактора варьирует в зависимости от продолжительности его действия или хроничности, а также и от его дозы. Двукратное и многократное введение эмбриону больших доз тератогенного вещества вызывает гораздо более тяжелые по степени и разнообразию врожденные пороки развития, чем однократное применение малых доз. Особенно силен тератогенный эффект в тех случаях, когда тератогенное вещество применяется непрерывно и в течение долгого срока времени.

Другим важным фактором является то обстоятельство, что *развивающийся эмбрион более чувствителен* к действию тератогенных агентов, *чем ткани зрелого организма*, соотв. ткани зрелого организма матери, с одной стороны, и, с другой стороны, что *эмбрион менее чувствителен* к действию тератогенных факторов, чем *зародышевые клетки*. Кроме того, было установлено, что существуют определенные периоды, называемые *критическими периодами* развития зародыша, которые наиболее благоприятны для проявления эффекта тератогенных агентов (29). Для подтверждения факта, что развивающийся зародыш чувствительнее к действию тератогенных агентов, чем ткани зрелого организма матери, приведем следующие собственные наблюдения:

Речь идет о плоде мужского пола с уродствами, от второй беременности матери (В. В. М.), 21 г., по профессии электротехник. Обе беременности пациентки, закончившиеся спонтанными абортами, проходили в течение одного и того же года. Условия труда и быта хорошие. В рабочей среде нет влияния вредных факторов. Не болела и не имела контакта с больными заразными болезнями до и во время обеих беременностей. Генеалогическое изучение родителей уродливого плода не выявило данных на наследственное обременение. На втором месяце первой беременности у больной появились скудные ржавого цвета выделения из половых органов, по поводу чего ее госпитализировали и лечили прогестероном и бусколизином для задержания плода. После этого лечения ржавые выделения прекратились. Однако в начале IV месяца беременности началось обильное кровоизлияние, по поводу которого произвели выскабливание и через 2 недели ее выписали из больницы. Двадцать дней спустя у нее снова началось кровотечение, связанное с воспалением эндометрия, по поводу которого ее снова госпитализировали и проводили активное лечение метергином, байреной, хлороцидом, ферроскорбином, оксициллином, витаминами A, C, E, B_6, кальцием, примолутеном, олеандомицином, трисульфоном, ровамицином, витамином B_{12}, переливанием крови и нагреваниями ртутно-кварцевой лампой. 8. 5. 1971 г., больная выписалась, но лечение ровамицином продолжали в домашней обстановке.

В начале июля 1971 г. наступила вторая беременность, результатом которой был этот плод. Как при первой беременности, так и при второй, в начале второго месяца у нее началось выделение ржавой жидкости, в связи с чем ее направили в больницу с диагнозом угрожающий аборт на втором лун. мес. с закрытым каналом матки. Для задержания плода в течение 77 дней проводили активное лечение беременной лекарствами, указанными на схеме. Несмотря на проведенное активное медикаментозное лечение, беременность закончилась на $4^1/_2$ мес. самопроизвольным выкидышем плода с пороками развития.

Схема

Наименование и дозы лекарственных средств, принимаемых беременной

1.	Анальгин (амп.+табл.)	60 г
2.	Бусколизин (70 табл.×0,01)	0,70 г
3.	Гравибинон (амп.×250 мг)	1 г
4.	Седуксен (амп.+табл.)	0,135 г*
5.	Хлороцид (табл.)	5 г
6.	Витамин B_6 (34 табл.×25 мг)	0,850 г
7.	Витамин С (390 табл.×50 мг)	19,500 г
8.	Витамин Е (78 табл.×50 мг)	3,900 г

При подробном макроскопическом исследовании плода в целях выявления структурных нарушений были обнаружены: широкие расщелины левой половины верхней губы и неба (рис. 45), отсутствие правого надколенника и недоразвитая и гипопластическая селезенка. Она имела вид шаровидного образования, размерами с мелкий орех.

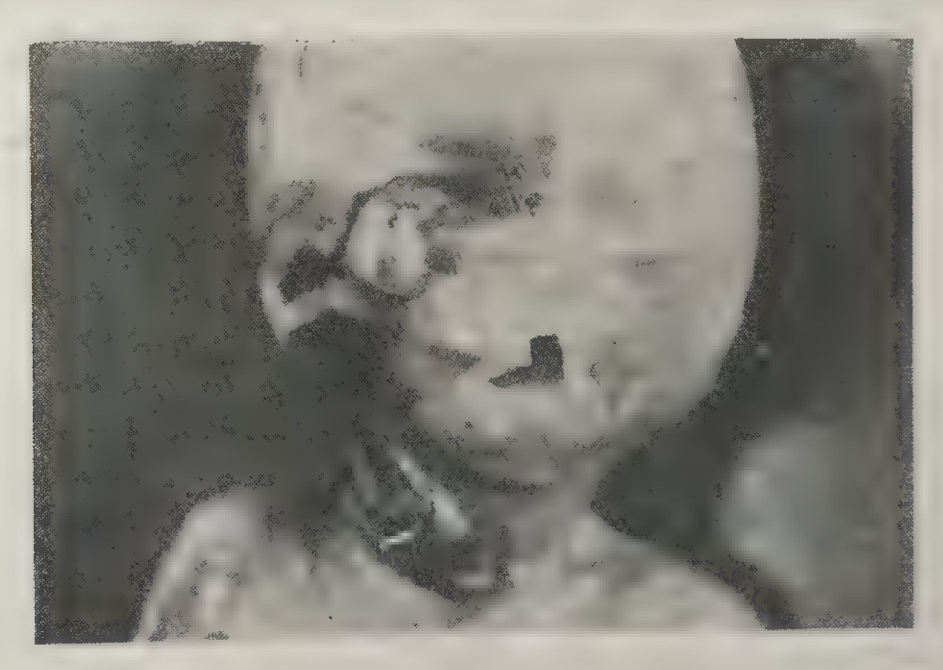


Рис. 45. Широкое расщепление левой части верхней губы и неба.

При гистологическом исследовании, кроме соответствующей сроку беременности фетальной незрелости органов, не было обнаружено изменений гистоструктуры органов. Установлен некроз отдельных тяжей плаценты. Проведенное макроскопическое и гистологическое исследование на наличие изменений в мозге плода, которые могли

* Беременная принимала седуксен с самого начала беременности (еще до поступления в больницу).

бы указывать на заражение плода токсоплазмозом, не обнаружило таковых. Указанное направленное исследование мы провели в связи с тем, что у беременной при однократном исследовании были получены + + токсоплазмоза. Цитогенетическое исследование матери (№ 1779 от 1971 г.), проведенное в лейкоцитарной культуре, взятой из периферической крови непосредственно перед абортом, установило нормальный женский кариотип. Заключение проведено на основании 26 метафазных пластинок, годных для оценки и кариотипирования.

При цитогенетическом исследовании плода (№ 1783 от 1971 г.), проведенном при помощи тканевой культуры селезенки трупа (через 18 ч. после смерти), установлен мужской кариотип с высоким процентом (23%) структурных нарушений хромосом и необычно высокий процент анеуплоидии (59%). Анеуплоидия была преимущественно гиподиплоидного характера (только 9% из них были гипердиплоидными клетками). Гиподиплоидия, как и гипердиплоидия, поражает различные хромосомы в метафазных пластинках. Оценка проведена на 44 метафазных пластинках. Материал, взятый из селезенки, для получения тканевой культуры сбрабатывали при помощи особого устройства, собственного изобретения, без обработки ферментами. Культивировали материал в течение 96 часов.

Наше наблюдение интересно в двух направлениях: во-первых, — наличие структурных пороков развития у плода беременной, которая принимала лекарственные средства в критический период эмбриогенеза человека; во-вторых, — наличие структурных нарушений и анеуплоидии хромосом плода с пороками развития при отсутствии таких явлений у матери.

Имея в виду период беременности (начало второго месяца) — период, вполне подходящий для нарушения структуры эмбриогенеза, во время которого беременная активно лечилась различными лекарствами, имеющиеся пороки развития у плода можно связать именно с этим лечением. Высокий процент соматических мутаций, которые представлены главным образом микроплазиями хроматидов, также, несомненно, является результатом приема лекарственных средств беременной. Некроз хориальных тяжей также, вероятно, обусловлен приемом этих лекарств. Настоящее наблюдение указывает (в естественных условиях) на высокую чувствительность клеток эмбриона к лекарствам, с одной стороны, и на устойчивость зрелого организма матери, с другой. Этим мы можем объяснить высокий процент структурных нарушений и анеуплоидию хромосом плода при отсутствии их у матери. Этот случай еще раз напоминает об опасности, угрожающей плоду при медикаментозном лечении беременной. Кроме того, с полным основанием возникает вопрос — целесообразно ли при привычных выкидышах удерживать плод лекарствами?

Согласно последним исследованиям (J. Gabka, 1973), применение в первые три месяца беременности богатой профилактики витаминами и лекарствами, способствующей активированию окислительных процессов у беременных, плоду которых угрожает наследственная или тератогенная заячья губа, расщепление гингивы и неба, предотвращает их развитие.

Согласно Светлову, зародыши млекопитающих наиболее чувствительны к действию тератогенных агентов в период имплантации и плацентации, т. е. в то время, когда осуществляются процессы, связанные с особенностями живорождения. Дибан подчеркивает два критических периода в эмбриональном развитии человека: первый соответствует имплантации и охватывает первые 14 дней после оплодотворения, а второй, соответствующий плацентации, охватывает период с 3-ей и 6-ую неделю беременности. Принято считать первые два месяца после зачатия, т. е. то время, когда осуществляется органогенез, особенно опасным для эмбриона в отношении действия мутагенных агентов. Этот период называется также *«чувствительной фазой развития»*.

Эффект тератогенных агентов, воздействовавших во время эмбрионального развития, выражается в отсутствии (неразвитии) пораженных тканей и органов, называемом *эмбриопатией*. Эмбриопатия характеризуется отсутствием процессов репарации. По мнению Töndury, краснуха вызывает не эмбриопатию, а фетопатию.

В фетальный период развития под влиянием генетических и парагенетических факторов могут развиваться *дисфетопатии,* как выражение нарушения интегральной дифференциации тканей и органов (фетальная незрелость зобной железы, пищевода, толстого кишечника, почек, мышечной системы, легких и др.). При фетальной незрелости, хотя речь идет о доношенных детях, которые при рождении имеют нормальные размеры и вес, органы гистологически и функционально негодны для условий внешней среды, которые являются нормальными раздражителями для фетально зрелых новорожденных. Таким образом новорожденные с фетальной незрелостью органов чаще всего бывают нежизнеспособными, постоянно болеют, рано умирают при почти всегда невыясненном клиническом и патологоанатомическом диагнозе, если не проведено гистологическое полное исследование органов. В последние годы, наряду с учащением эмбриопатий, наблюдается ясно выраженное учащение случаев с фетальной незрелостью органов. Необходимо подвергать умерших детей раннего возраста, и особенно непрерывно болевших, с невыясненным клиническим диагнозом, подробному гистологическому исследованию всех органов и целенаправленно стремиться выявлять элементы, вызвавшие задержку фетального развития.

Если тератогенные факторы действуют в более зрелом возрасте зародыша, соотв. в фетальный период развития, то они вызывают деструкцию нормально эмбрионально заложенных органов, названную *фетопатией.* Токсоплазмоз, цитомелагия, как и сифилис, могут вызвать такие тяжелые фетальные поражения в нормально, в других отношениях, эмбрионально заложенных органах, как глаза, уши, нос и др. Окись углерода, рентгеновы лучи, радиомиметики, как и другие тератогенные агенты, также могут нанести вред мозгу и другим органам во время фетального развития.

Поэтому врач, соотв. тератолог, сталкивается с трудностью и всегда бывает осторожным при определении времени появления данного врожденного порока развития, так как одинаковые по морфологии и степени выраженности мальформации могут быть генетически или хромосомно обусловленными, но они также могут возникать во время *органогенеза,* как и во время *фетального развития.* Во время поздних фенопатий, названных также «врожденными болезнями» в отличие от предшествующих периодов беременности, сравнительно зрелые ткани плода начинают показывать признаки воспалительной реакции с последующим образованием рубцов. По той ранней воспалительной реакции можно судить о ее возбудителе.

Данные экспериментов показывают, что различные тератогенные агенты могут действовать различно в один и тот же период развития зародыша. По данным Waddington, аминокислоты и пуриновые соединения по своему тератогенному эффекту отличаются от такого же эффекта алкилирующих цитостатических веществ.

Кроме того, некоторые тератогенные агенты оказывают *специфическое воздействие* на *определенные ткани или зародышевые листки,* тогда как другие ткани и зародышевые листки остаются непораженными. Это говорит от том, что развитие данного уродства зависит или определеляется не только критическим периодом развития зародыша, но что это уродство зависит также и от мутагенного агента с его специфическими особенностями.

Подобно тому, как в нормогенезе существует период общего определения главных областей зародыша, есть также период, когда возможны большие нарушения в главных областях зародыша. Когда тератогенные áгенты действуют в этот самый ранний период эмбриогенеза, наступают самые тяжелые и самые ужасные уродства (бластопатии): отсутствие конечностей, отсутствие головы и других частей зародыша.

Нам удалось наблюдать одного исключительного урода, 6-месячного плода женского пола, рожденного от первой, спонтанно и преждевременно закончившейся беременности (рис. 46). Мать, 20-летняя женщина, работала как общий рабочий в уголь-



Рис. 46. Анэнцефалия с циклопией; аплазия верхней левой конечности и левого плечевого пояса. Часть плаценты срослась с тканями урода.

ной шахте. С самого начала беременности принимала обезболивающие средства по поводу головных болей и небольшого кровотечения из половых органов. Плод был анэнцефалом с циклопией, аплазией верхней левой конечности, включительно и левого плечевого пояса. В этой области вместо наличия соответствующих органов наблюдалось сращение урода с плацентой. Налицо полная эвентрация брюшных органов. Левая нижняя конечность с неправильно развитыми пальцами и стопой: отсутствует большой палец, а остальные срослись парами. Голова, представленная только лицевой частью, выступала прямо из туловища. Вместо черепных костей и

мозга был обнаружен мешок из кожи и подкожной ткани, полный кровянистой желатинозной массой. По-видимому, большая часть тяжелых пороков развития урода развились на базе наступившего сращения эмбриобласта с трофобластом. В результате такого сращения не произошло развития целых областей и органов плода. На вопрос, какова причина такого порочного отношения между эмбриобластом и трофобластом, которая действовала в самые ранние стадии развития зиготы, соотв. зародыша, нельзя ответить категорически, тем более, что мать — молодая, 20-летняя женщина, т. е. в возрасте для рождения нормальных детей. Возможно, болеутоляющие средства и кровотечение из половых органов оказали тератогенный эффект на развивающийся зародыш.

Для тератологии особенно большое значение имеет установленный факт, что некоторые тератогенные агенты могут действовать и в период *перед дифференциацией органов.* Такое действие приписывается, например, актиномицину, фторооритической кислоте и др. (33), а, согласно мнению некоторых авторов, таким действием могут обладать талидомид и другие химические вещества (21). То же самое можно сказать и о различных видах ионизирующих излучений. Баранов наблюдал врожденные пороки развития у крыс, которые подвергались тератогенному действию аминоптерина на 6-ой день внутриутробного развития. Brent вызывал врожденные пороки развития введением антисывороток даже в тех случаях, когда животным вводили их на третий день после оплодотворения. Существуют, несомненно, тератогенные факторы, действующие и до оплодотворения.

Не меньшее практическое значение имеет и то обстоятельство, что некоторые мутагенные агенты могут осуществлять свое влияние и на *несколько поколений,* прежде чем они родят индивидов с пороками развития. В таких случаях обнаруживают хромосомные аберрации, которые сохраняются и передаются нескольким поколениям. Считают, что некоторые тератогенные хромосомные аберрации наступают еще во время фетального развития матери. Эти хромосомные аберрации объясняются тем, что не наступает связывания гомологных хромосом во время профазы первого деления мейоза у матери или у отца. Это доказано рядом экспериментов. Так, например, Shell и сотр., воздействуя на мышей-самцов рентгеновыми лучами, вызывали сильное уменьшение числа новорожденных мышат. Некоторых из этих мышат, доживших до зрелого возраста, спаривали с нормальными мышами (необлученными), и они также давали меньшее число поколений. Эта индуцированная перед оплодотворением полустерильность передавалась следующим поколениям через какой-то наследственный механизм, который считали скорее всего реципрокной транслокацией, чем генной мутацией. Ограничение поколения обуславливалось отмиранием эмбрионов, у которых некоторые имели тяжелые аномалии, как, например, экзэнцефалию. В этом длительно наблюдаемом эксперименте ненормальные умершие эмбрионы и новорожденные мышата с пороками развития появлялись только после второго поколения облученных, тогда как в первом поколении этих мышей таких явлений не было. Как эти, так и подобные, другие экспериментальные данные указывают на то, что действительно врожденные аномалии у данного индивида или поколения могут быть результатом тератогенного повреждения, которое произошло во время фетального развития их родителя.

Мы наблюдали такую необычную и очень редкую аномалию — экзэнцефалию, у новорожденного мужского пола, рожденного от восьмой беременности. Мать этого урода, 26 летняя цыганка, родила первого ребенка в 16 лет. Урод представляет собой необычную картину: отсутствуют черепные кости, кожа и подкожная ткань в области головы. Мозг покрыт только твердой мозговой оболочкой. У урода множественные





Рис. 47. Exencephalia с симметричным двойным расщеплением верхней губы. Мозг покрыт только твердой мозговой оболочкой — с правой стороны она срезана (*а*). Тяжелое нарушение в развитии мозжечка, который состоит из двух пузыреподобных образований.

аномалии и других органов и систем, включительно и двойная расщелина верхней губы и неба (рис. 47 а, б). Наличие 7 нормально развитых детей в семье, а также и данных о заболевании матери анемией с соответствующим лечением по этому поводу, говорят о том, что вероятнее всего в этом случае может идти речь о фенокопии. Этому по-видимому, способствовало физиологическое изнашивание герминативных органов матери, которая за 10 лет выносила до конца 9 беременностей при трудовой нагруженности, а, вероятно, и при недостаточном и неполноценном режиме питания.

Нарушения структуры и числа хромосом соматических клеток под влиянием медикаментозного лечения устанавливались рядом авторов, в том числе и нами. Нарушения числа и структуры хромосом возникают в результате генных мутаций, вызываемых различными мутагенными

факторами. Установлено, что каждое химическое вещество может оказать мутагенное воздействие, лишь бы оно каким-либо путем проникло в хромосомы клетки (1). Не только химические вещества, но и любое патологическое нарушение среды, как повышенная радиация, различные инфекционные агенты, интоксикации, нарушения режима питания матери, а также температурные сдвиги и пр., в состоянии вызвать мутации (5, 20, 36). Наиболее мощным эффектом среди многочисленных мутагенных факторов, находящихся в окружающей среде, обладают ионизирующая радиация и радиомиметические средства.

Как половые, так и соматические клетки, содержащие в себе всю генетическую информацию вида, соотв. индивида, и имеющие полноценное диплоидное ядро, мутируют под действием тератогенных агентов. Теперь мы в состоянии, наблюдая непосредственно соматические мутации в живом организме, изучать связь между степенью хромосомных поражений у человека и дозой различных форм ионизирующего лечения, радиомиметиков, как и остальных химических веществ, а также и всевозможных отклонений окружающей среды.

Мы имели возможность изучить непосредственно в живом организме вредный эффект различных мутагенных агентов на хромосомный аппарат соматических клеток, используя хромосомные культуры периферической крови в эксперименте и у пациентов, леченных рентгеновыми лучами, цитостатическими средствами, гормонами и другими химическими веществами.

По данным наших исследований (4), а также и по литературным данным, известно, что изменения хромосом соматических клеток и вообще клеток морфологически почти одинаковы при воздействии различных тератогенных агентов. Они бывают хромосомными и хроматидными в зависимости от фазы митотического процесса, во время которого действовал тератогенный фактор. При этом поражается структура хромосом или хроматидов. Помимо структурных нарушений, под влиянием мутагенных факторов также наступают и изменения числа хромосом. Развивается анеуплоидия, соотв. гипер- и гиподиплоидия. По нашим данным, при нарушении численности хромосом преобладает в процентном отношении гиподиплоидия. Чем сильнее тератогенный эффект данного тератогена, тем более ярко выражены как количественные, так и морфологические изменения в хромосомах соматических клеток.

Структурные нарушения чаще всего выражены микроаплазией одного хроматида (gap); реже микроаплазия может симметрично поражать оба хроматида хромосомы (isochromatid gap), вызывая отсутствие целого плеча или части его у данного хроматида (break). Структурные изменения могут охватывать и целые хромосомы, изменяя их форму в виде дицентрических, трицентрических и кольцевидных (ring) хромосом. По данным наших исследований, кольцевидная хромосома характерна для ионизирующей радиации, и то для высоких доз, причем она является наиболее мощным мутагенным фактором. Под влиянием радиомиметиков и остальных химических веществ, как и под действием ионизирующей радиации, помимо описанных структурных изменений, наступает склеивание отдельных хромосом или отдельных хроматидов. Последние явления более часто встречаются и более характерны для цитостатических субстанций. Под влиянием различных мутагенных факторов в метафазных пластинках

появляются фрагменты, причем одни из них имеют изохроматидный характер, а другие являются ацентричными.

Описанные хромосомные аберрации в соматических клетках, называемые соматическими мутациями, мы наблюдали у ряда больных, леченных нами цитостатиками антибиотиками и гормонами и облученных рентгеновыми лучами по поводу неопластических или других заболеваний.

Одна из наших больных, женщина 30 лет, получила 17 000 r по поводу рака молочной железы. У больной было выраженное лучевое поражение. Цитостатический анализ установил все уже описанные виды структурных нарушений. Был обнаружен большой процент кольцевидных хромосом (ring). В некоторых метафазных пластинках наблюдались даже по две кольцевидных хромосомы (рис. 48, 49).

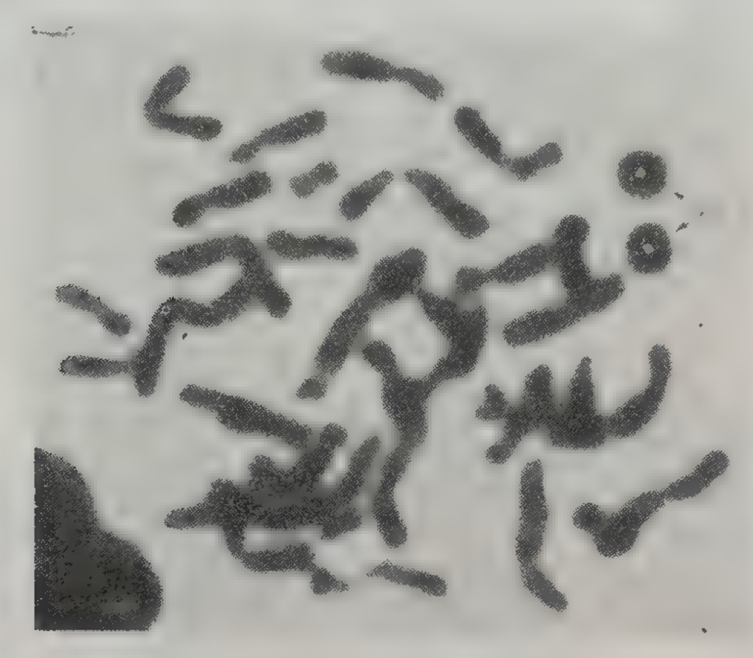


Рис. 48. Метафазная пластинка периферической крови.
Две стрелки (R) указывают на две кольцевидные хромосомы (ring chromosomes).

У другой больной, женщины 19 лет, с хорионэпителиомой, леченной санамицином, мы обнаружили особенно частое склеивание отдельных хромосом и отдельных хроматидов; также часто наблюдались и фрагменты (рис. 50). Фрагменты, по нашему материалу, особенно часто встречаются у больных, леченных цитостатическими средствами.

У больного 50 лет, леченного милераном, гидрокортизоном, колхицином, пенициллином, пуринетолом, антураном и другими химическими средствами по поводу имеющегося у него заболевания крови — полицитемии, мы обнаружили, кроме микроаплазии хроматидов (gap), большой процент фрагментов (23,8%) и значительно высокую анеуплоидию. Последняя не соответствует возрасту больного (рис. 51).

У больной 21 года, леченной нороциклином, при цитогенетическом исследовании мы обнаружили склеивание хроматидов и эндоредупликацию (рис. 52, 53).

Как уже было подчеркнуто, каждое химическое вещество, независимо от того, является ли оно цитостатическим средством или другим каким-либо средством или гормоном, может вызвать соматические мутации и вообще мутацию, лишь только каким-либо способом оно вступит в контакт с хромосомами клетки во время митотического или мейотического процесса половых и соматических клеток.

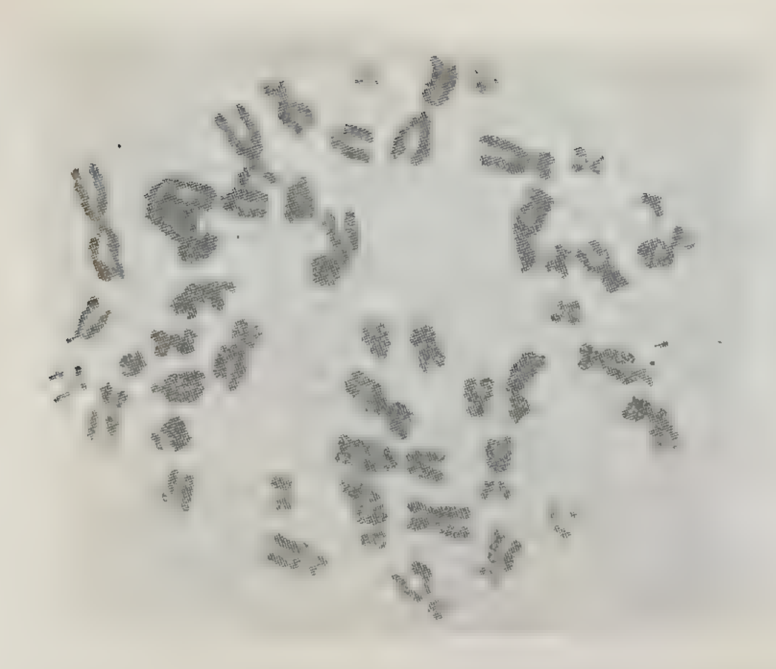


Рис. 49. Метафазная пластинка периферической крови. Стрелка (d) указывает на дицентрическую хромосому.

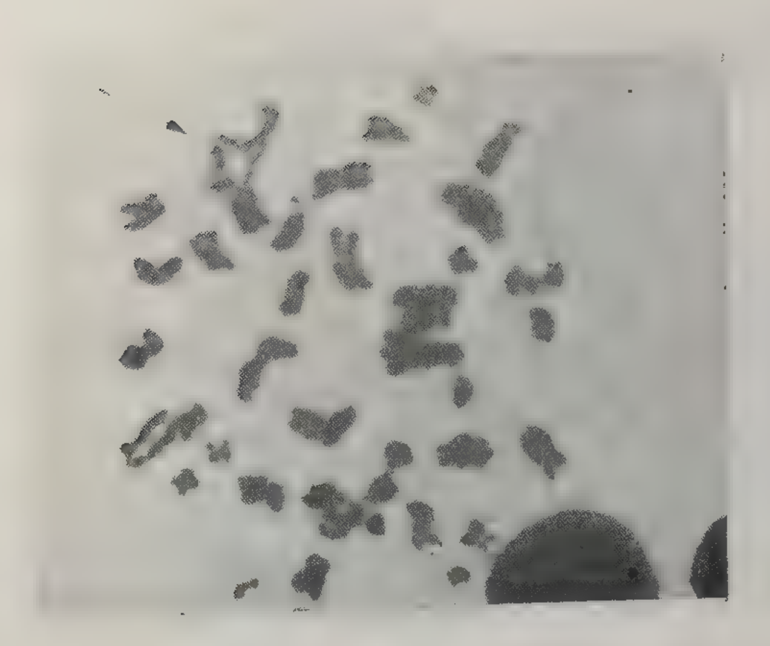


Рис. 50. Метафазная пластинка.
Стрелка (S) указывает на склеенные хромосомы.

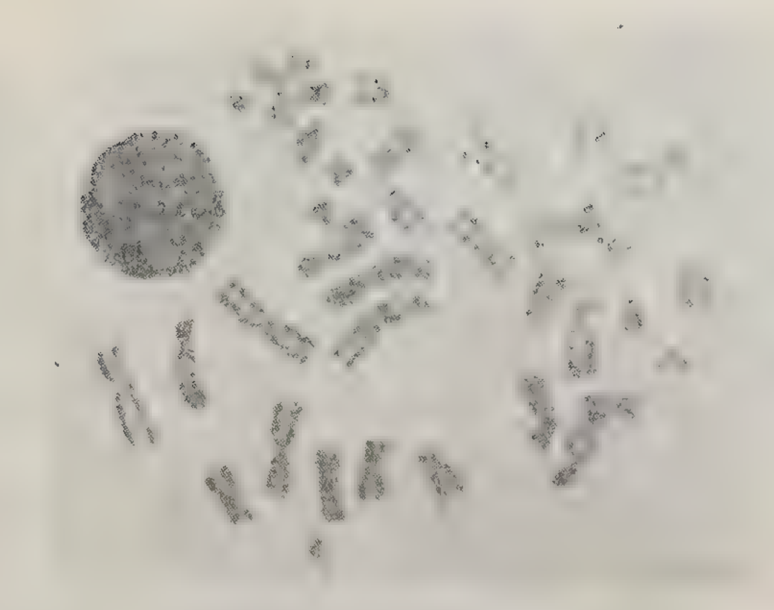


Рис. 51. Метафазная пластинка.
Стрелка (S) указывает на склеенные хромосомы.

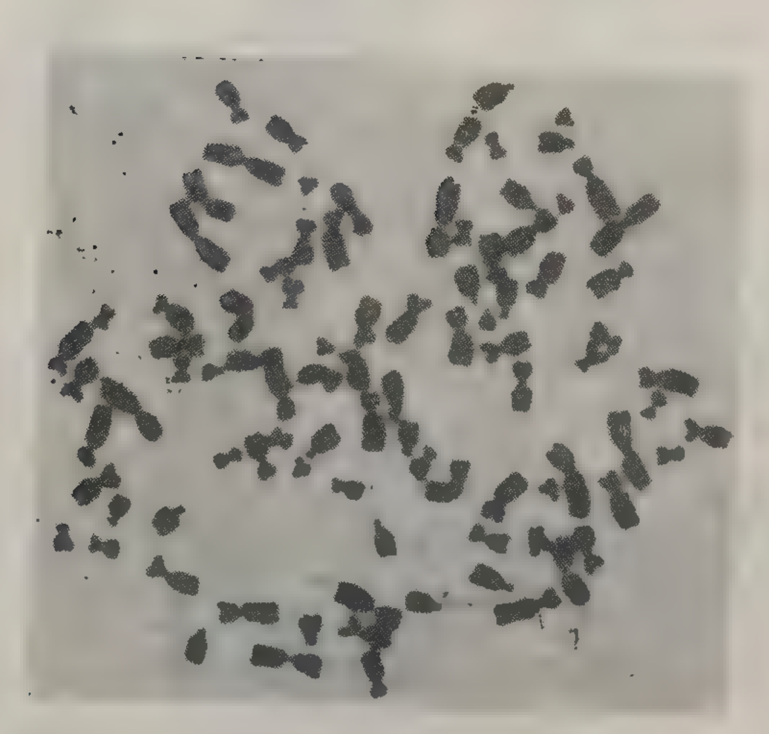


Рис. 52. Метафазная пластинка с 92 хромосомами — эндоредупликация.

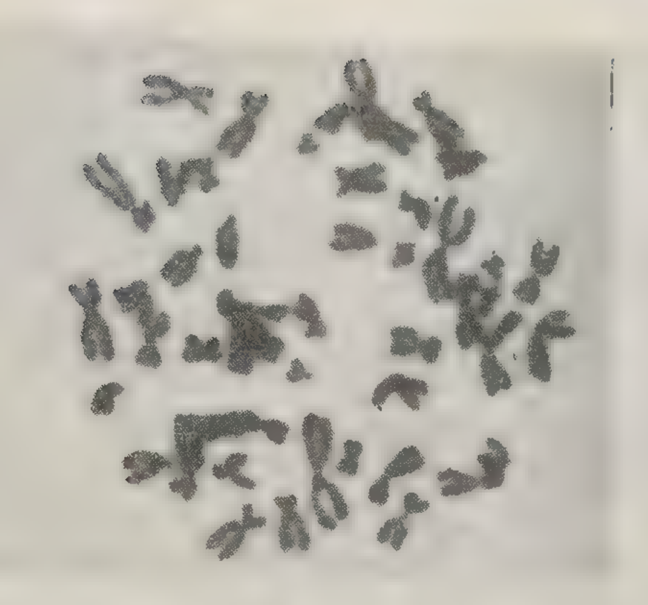


Рис. 53. Метафазная пластинка.
Стрелка (S) указывает на склеенные хроматиды.

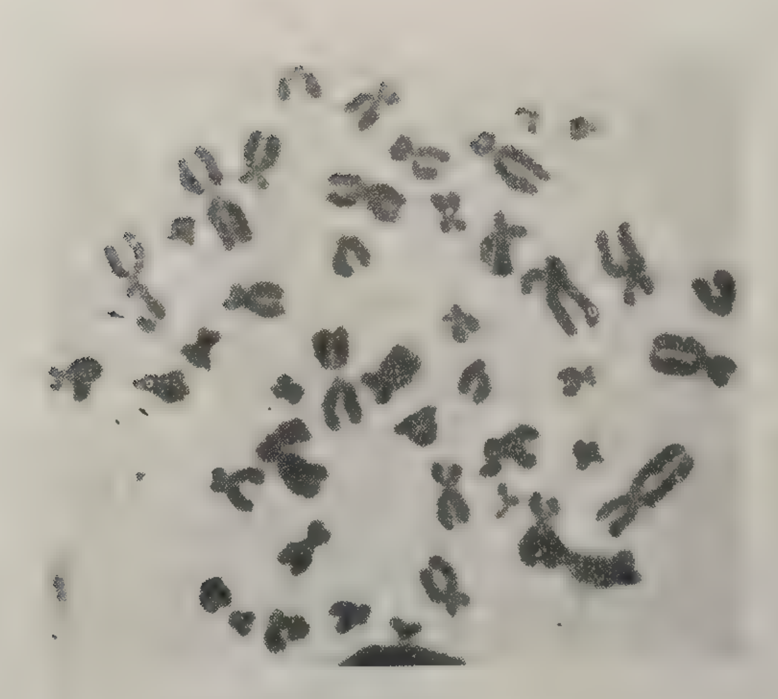


Рис. 54. Метафазная пластинка.
Стрелка *(а)* указывает на микроплазию хроматид (gap).

Это подтверждается исследованиями и наших больных. Речь идет о больных, страдающих хромосомно-половыми заболеваниями, леченными гормонами. Одни из них — женщины с моносомией X-хромосомы, а другие — мужчины с трисомией X-хромосомы. Больных исследовали перед началом и после окончания лечения. При цитогенетическом исследовании перед лечением, кроме моносомии и трисомии X-хромосомы, не было установлено изменений типа соматических мутаций, тогда как при таком же исследовании, проведенном после лечения гормонами, были обнаружены, помимо моносомии и трисомии X—хромосомы, еще и соматические мутации — микроаплазия хроматидов и изохроматидные фрагменты (рис. 54).

Приведенные данные собственных наблюдений, как и данные литературы указывают на огромное значение экзогенных тератогенов, в частности, лекарственного тератогенеза. Сейчас, когда мы в исключительно высокой степени изменили внешнюю среду развития зародышей вообще на нашей планете и, в частности, человеческого зародыша, задачи тератологии и особенно задачи профилактической тератологии в целях охраны нормогенеза человека огромны. Поэтому врачи обязаны знать тератогенный эффект различных мутагенов и, особенно, тератогенный эффект лекарственных средств и ионизирующих излучений, чтобы избегать назначения их беременной женщине и вообще женщине в ее детородном возрасте, а также знать возможности индуцированных хромосомных и молекулярных заболеваний, которые передаются поколению.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Давиденко, Е. Ф.* Хромосомные болезни человека. Л., 1965. — 2. *Дыбан, А. П.* Особенности патологических изменений на ранних стадиях развития человека. М., Медгиз, 1956, 262. — 3. *Константинова, Бл.* Ембриопатиите у човека. С., Мед. и физк., 1964. — 4. *Константинова, Бл.* и *Л. Касабов.* Юбилейна сесия на ИСУЛ, 19—22. X. 1966. *Трудове на ИСУЛ*, XIV, 1, 1966, 49—58. — 5. *Лобашев, М. Е.* Генетика, Л., 1963. — 6. *Светлов, П. Г.* Проблемы современной эмбриологии. Л., 1956.— 7. *Штерн, К.* Основы генетики человека, М. Медгиз, 1956. — 8. *Brent, R. L. a. al. Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 106, 1961, 523 -526. — 9. *Carter, M. P. a. al. Brit M. J.*, 2, 1962, 407. — 10. *Coopersmith, H. a. al. Canad. Med. Ass. J.* 87 (4), 1962, 193. — 11. *Dugg, Ch. Anatomical Record.*, 51, 1965, 341. - 12. *David, G. a. al., C. R. Soc. Biol*, 157, 1963, 939—420. — 13. *Diamond, J. a. al. Pediatrics*, 25, 1960, 85. — 14. *Erway, L. a. al. Science*, 152, 1966, 1766—1768. — 15. *Eraser, F. C. a. al. Pediatrics*. 8, 1951, 527. — 16. *Gang, J. H. a. al. J. Genet.*,52, 1954, 392. — 17. *Goldsmith, B.* Physiological Genetics. New York, 1938. — 18. *Goldstein, M. B. a. al. Genet. Res. Camb.*, 4, (2), 1963, 258—265. — 19. *Hamburgh, M. Nature* (London), 67, 1952, 28. - 20. *Hampel, D. E. a. al. Hereditas*, 1964, 313—343.

21. *Hughes, D. T. a. al. Lancet*, 11, 1962, 836. — 21a. *Hurley, L. S. a. al. Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 102, 1959, 360—362. — 22. *Kalter, H. Genetics*, 39 2, 1954, 185—196. — 23. *Konstantinova, Bl. et al.* V Symposium histologicum international, Sofia, 1966. — 24. *Powell, P. D. a. al. Brit. med.* Nov., 17, 1962, 1372. — 25. *Shotton, D. a al. JAMA* 186, 1963, 74. — *Snell, G. D. et al. Second listing Cancer Res.*, 20, 1960, 145. — 27. *Sokal, I. F. a.al. JAMA*, 171, 1960, 765. — 28. *Trasler, D. G. Lancet*, 1, 1965, 606. — 29. *Töndury, G.* Simposio internazionale di studi teratologici, 1967. — 30. *Tuchmann-Duplessis, H. a. al. J. de physiol. et de path. gen.* 51, 1959, 65. — 31. *Waston, G. J. J. M. Brit. Med.*, I, 1962, 1446. — 32. *Willis, R. A.* The borderland of embryology and pathology. London, 1958. — 33. *Wilson, J. G. J. Pharmacol. Experim. Therap.*, 144, 1964, 429—436. — *Wilson, L. G. Proc. Soc. Exp. Biol.*, 2, 1954, 85, 319—322. — 35. *Wolff, Et. Arch. Anat. Obst. Embr.*, I, 1936, 22, 382. — 36. *Wolman, S. R., K. Hirschorn, G. L. Torado. Cytogenetics*, 3, 1964, 45—61.

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие ко II русскому изданию — Г. Маждраков 7

Предисловие к первому изданию на русском языке — П. Попхристов и Г. Маждраков 9

Основные механизмы нежелательных эффектов лекарств — В. Петков . . . 14

Введение. 14
Общие принципы действия лекарств 15
Рецепторная теория действия лекарств 15
Кинетика лекарств в организме 19
Лекарство в качестве патогенного агента 29
«Dosis sola facit venenum» 29
Значение способа введения лекарства как возможная причина нежелательных эффектов 31
Лекарства и энзимы 33
Конкурентные взаимодействия лекарств при связывании их с протеинами плазмы 40
Другие нежелательные последствия взаимодействия лекарств 42
Лекарственная зависимость 43
Воздействие лекарств как патогенного фактора на внеклеточные компоненты тканей 46
Нежелательные последствия антимикробного и иммуносуппрессивного действия лекарств 47
Свойственные лекарствам воздействия на метаболизм и кинетику биологически активных эндогенных продуктов 48
Роль экзогенных факторов - причина нежелательных эффектов лекарств 50
Режим питания и отравления лекарствами 50
Окружающая среда как активный фактор, содействующий возникновению нежелательных эффектов лекарств 52
Лекарства и общество 55
Роль эндогенных факторов в формировании нежелательных эффектов лекарств 58
Полово детерминированные опасности лекарственной терапии 58
Опасности лекарственной терапии, обусловленные возрастом 58
Роль генетически обусловленных индивидуальных особенностей как причины нежелательных фармакологических эффектов 63
Лекарственная аллергия 63
Значение некоторых особенностей физиологического состояния организма для возникновения отклонений от типичных эффектов лекарств 66
Влияние сопутствующих основное заболевание патологических процессов и состояний на лекарственную терапию 68
Возможности предотвращения и контроль нежелательных действий лекарств 70
Заключение 73

Литература 74
Поражения кожи лекарствами — П. Попхристов и Б. Баждеков 76
Особенности патогенеза лекарственных поражений кожи 77
Клинические симптомы, синдромы и кожные болезни, связанные с лекарственной терапией 84
Моносимптоматические и комбинированные лекарственные поражения кожи 84
Вызванные лекарственной терапией особые дерматические синдромы . . . 94
Лекарственные поражения кожи, напоминающие клиническую картину типичных кожных болезней 102
Лекарственные поражения придатков кожи 108
Поражения слизистой и полуслизистой полости рта при местном и парентеральном применении медикаментов 110
Поражения кожи местным применением медикаментов 121
Поражения кожи в результате внутрикожного и внутримышечного введения лекарств 130
Наиболее частые возбудители лекарственных поражений кожи и особенности вызванных ими изменений 138
Побочные явления при применении комбинированных синтетических оральных эстрогено-гестагенных противозачаточных средств 146
Болезненные изменения кожи при применении косметических средств 150
Диагностика лекарственных экзантем 154
Лечение лекарственных экзантем 158
Профилактика лекарственных экзантем 159
Литература 159
Лекарственные поражения пищеварительной системы — Г. Маждраков 165
Литература 166
Лекарственные поражения пищевода — Г. Маждраков 166
Лекарственные поражения желудка — Хр. Браилски 167
Лекарственные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки 167
Литература 190
Лекарственные поражения кишечника — В. Янчев 192
Лекарственные поражения тонкого кишечника 192
Лекарственные поражения тонкого и толстого кишечника 198
Лекарства, изменяющие тонус и моторику кишечника 211
Лекарственные поражения прямой кишки и заднепроходного отверстия 212
Вторичные поражения кишечника при лекарственных поражениях других органов 215
Литература 216
Поражения тонкого кишечника при лечении салуретиками и калиевыми солями — Г. Маждраков 217
Поражения тонкого кишечника при лечении антикоагулирующими средствами — Г. Маждраков 219
Литература 221
Лекарственные поражения поджелудочной железы — Г. Маждраков . . 221
Лекарственные нарушения внешней секреции поджелудочной железы . . 222
Лекарственные панкреатиты 223
Лекарственные поражения сфинктера Одди 225

Литература 226
Лекарственные поражения печени — Хр. Браилски 227
Лекарственная желтуха с интрагепатальным холестазом 228
Лекарственные поражения паренхимы печени 233
Лекарственный стеатоз печени 237
Лекарственные гранулематозные гепатиты 238
Литература 261

Лекарственные поражения дыхательной системы — П. Горбанов 263

Обусловленные лекарствами изменения дыхания 263
Другие лекарственные изменения и симптомы со стороны дыхательной системы 274
Лекарственная бронхиальная астма 278
Лекарственные воспалительные заболевания дыхательной системы 283
Обусловленные лекарствами неоплазмы дыхательной системы 308
Литература 311

Лекарственные поражения крови и кроветворных органов — Ан. Анастасов и М. Петров 315

Лекарственные поражения эритропоэза — М. Петров 319
Лекарственная метгемоглобинемия 319
Лекарственная сульфгемоглобинемия 320
Лекарственная порфинурия 320
Лекарственная гемолитическая анемия новорожденных 321
Лекарственная гемолитическая анемия с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах 321
Лекарственные гемолитические анемии при гемоглобинопатиях 325
Лекарственная имунно-аллергическая гемолитическая анемия 326
Лекарственная мегалобластическая анемия вследствие дефицита фолиевой кислоты 327
Лекарственная мегалобластическая анемия вследствие дефицита витамина B_{12} 328
Лекарственная сидеробластическая анемия 328
Лекарственная железодефицитная анемия вследствие латентных желудочных кровоизлияний 329
Лекарственные гипо- и аплазии эритропоэза 329
Лекарственная полиглобулия 330
Лекарственные поражения лейкопоэза — М. Петров 330
Лекарственный иммуно-аллергический агранулоцитоз 331
Токсические лекарственные лейкопении и агранулоцитоз 334
Лекарственные лимфопения и эозинопения 337
Лекарственные лейкоцитозы 337
Лекарственные лейкоцитозы с лимфаденомегалиями 338
Лекарственные поражения тромбопоэза — А. Анастасов 339
Лекарственная иммуно-аллергическая тромбоцитопения 339
Лекарственная токсическая тромбоцитопения 343
Лекарственные тромбоцитопении 344
Лекарственные панцитопения и панмиелопатия — А. Анастасов 346
Лекарственные панцитопения и панмиелопатия вследствие повышенной чувствительности 346
Лекарственные токсические панцитопения и панмиелопатия 348

Лекарственный остеомиелофиброз 350
Лекарственные коагулопатии — А. Анастасов 350
Геморрагические диатезы, вызываемые гепарином 351
Геморрагические диатезы, вызываемые антикоагулянтами непрямого действия 353
Геморрагические диатезы, вызываемые фибринолитическими средствами 355
Лекарственный фибринолиз 356
Лекарственный геморрагический васкулит 357
Лекарственные тромбозы и эмболии 358
Литература 359

Лекарственные поражения сердечно-сосудистой системы — П. Стоянов . . . 361

Лекарственные нарушения ритма сердца 361
Лекарственные нарушения проводимости сердца 365
Лекарственный эндокардит 368
Лекарственный острый миокардит 369
Лекарственный эозинофильный миокардит 371
Лекарственный перикардит 371
Лекарственная стенокардия 372
Лекарственный инфаркт миокарда 373
Спонтанная редигитализация 375
Анафилактический шок 376
Лекарственная гипотония и ортостатический коллапс 379
Лекарственная гипертония 381
Лекарственный атеросклероз 383
Кортизоновый артериит 385
Узелковый периартериит 385
Облитерирующий эндартериит 386
Гиперсенситивные ангииты 387
Лекарственный флебосклероз 387
Лекарственный локализованный тромбофлебит 388
Лекарственный мигрирующий тромбофлебит 389
Лекарственный феномен Рейно 389
Литература 390

Лекарственные поражения эндокринной системы — Ал. Попов 393

Лекарственный зоб и гипотиреоидизм 395
Гипотиреоидизм после лечения радиоактивным йодом 404
Гипертиреоидизм, вызываемый йодными препаратами (йод — Базедов) 405
Лекарственная гипертироксинемия 408
Лекарственный гипергликокортикоидизм 409
Лекарственный гипокортицизм и псевдогипокортицизм 416
Лекарственная демаскулинизация и феминизация 417
Лекарственная гинекомастия и галакторея 420
Лекарственная вирилизация 422
Обусловленные лекарствами отклонения в кальциемии и функции околощитовидных желез 424
Литература 427

Лекарственные нарушения обмена веществ — Д. Андреев, Эм. Патев 430

Лекарственные нарушения углеводного обмена — Д. Андреев . . . 430
Лекарственный диабетический синдром 432
Лекарственные гипогликемические синдромы 439
Лекарственные нарушения жирового обмена — Д. Андреев 445
Лекарственные средства, усиливающие липолиз жировой ткани 445
Лекарственные средства, увеличивающие липосинтез и количество жиров в организме 446
Лекарственные нарушения белкового обмена 447
Литература 448
Лекарственные нарушения водно-минерального обмена — Эм. Патев . . . 449
Лекарственные нарушения кислотно-щелочного равновесия — Эм. Патев . 452
Литература 453

Лекарственные поражения двигательной системы — Св. Разбойников 455

Лекарственные остеопатии 455
Кортизоновый остеопороз 455
Гепариновый остеопороз 458
Тетрациклиновая остеопатия 459
Лекарственные асептические костные некрозы 460
Лекарственный невро-трофический ревматизм 463
Невротрофический ревматизм, связанный с применением противотуберкулезных химиотерапевтических средств 463
Невро-трофический ревматизм при применении барбитуратов 468
Невромиопатия при лечении синтетическими противомалярийными средствами 470
Кортикостероидная миопатия 473
Лекарственная невралгическая амиотрофия верхней конечности 477
Синдром лекарственной красной волчанки 477
Литература 483

Лекарственные поражения глаз — Н. Константинов 485

Лекарственные поражения кожи век и коньюнктивы 485
Лекарственные поражения роговицы 487
Лекарственные поражения слезного аппарата 487
Лекарственный экзофтальм 488
Лекарственные поражения зрачковых реакций и аккомодаций 488
Изменения внутриглазного давления под влиянием лекарств 490
Цветные хроматоксии под влиянием лекарств 491
Лекарственные поражения сетчатки 491
Лекарственные поражения зрительного нерва 493
Лекарственные поражения хрусталика глаза 494
Лекарственные парезы и параличи наружных мышц глаза 494
Лекарственные зрительные галлюцинации 495
Литература 495

Лекарственные поражения носа, горла и ушей — Св. Бойкикев 496

Лекарственные поражения носа 496
Местные лекарственные поражения слизистой носа 496
Общие и органные токсические поражения при введении лекарств через

нос 497
Лекарственные поражения горла 501
Местные лекарственные поражения горла 501
Общие лекарственные поражения горла 502
Аллергический лекарственный ларингит 503
Поражение гортани при лечении гормонами 504
Поражения гортани невроплегическими средствами 505
Лекарственные параличи мышц гортани 506
Лекарственные поражения ушей 508
Лекарственные поражения наружного уха 508
Лекарственные поражения среднего уха 508
Поражение внутреннего уха стрептомицином и антибиотиками аминогликозидной группы 510
Нарушение слуха при местном лечении антибиотиками 514
Нарушение слуха при применении некоторых диуретических средств. . . 519
Центральные вестибулярные поражения 521
Литература 521

Лекарственные поражения почек и мочевых путей — Г. Маждраков . . 523
Острые лекарственные поражения почек — Эм. Патев 526
Острые лекарственные гломерулонефриты 526
Симметричный кортикальный некроз 527
Острые лекарственные поражения преимущественно канальцево-интерстициальной локализации 528
Острые лекарственные поражения почечных сосудов 531
Хронические лекарственные поражения почек — Г. Маждраков. . . . 532
Хронические лекарственные поражения почек с преимущественной локализацией в клубочках 532
Лекарственные поражения почек с преимущественной канальцево-интерстициальной локализацией 537
Лекарственные поражения мочевых путей 571
Лекарственные нарушения мочеиспускания 580
Кандидамикоз почек и мочевых путей 580
Литература 583
Переносимость и дозировка лекарств при почечной недостаточности — К. Чуканов 585
Литература 594

Лекарственный тератогенез — Бл. Константинова 596
Литература 616

ЛЕКАРСТВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

под ред. проф. Г. Маждракова и проф. П. Попхристова

Перевод с болгарского Т. В. Матвеевой и С. Влахова
Редактор д-р Ирма Иванова
Нац. б.; II издание; лит. группа III-3
Изд. № 6129

Обложка и переплет художника Димко Димчева
Художник-редактор Димко Димчев
Технический редактор Иван Димитров
Корректор Олга Цанова

Сдано в набор 1. IX. 1975 г. Подписано к печати 15. IV. 1976 г.
Вышла из печати 30. V. 1976 г.
Формат бумаги 70×100 /16 Печатных листов 39,75
Учетно-издательских листов 51,52 Тираж 30 200
Цена в переплете 4 р. 50 к.
Гос. издательство «Медицина и физкультура», пл. Славейков 11 — София
Государственная типография им. Благоева — Пловдив





ЛЕКАРСТВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ








THE WALKING DEAD
amc







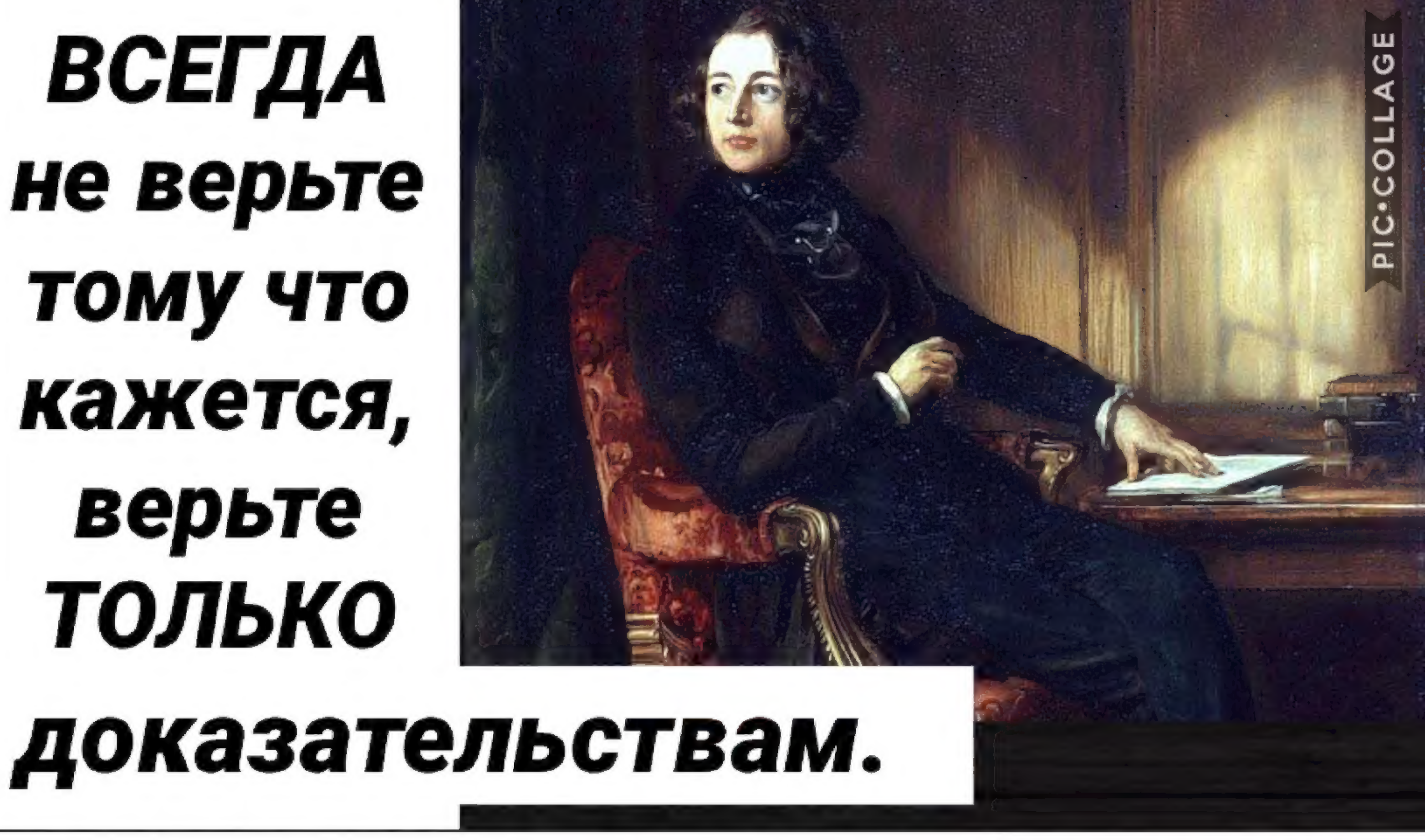












Чарльз Диккенс. «Большие надежды» 1861 г.